

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**ADRIENNE BRÊTAS LANIS**

**BIOQUÍMICA HEPÁTICA E FUNÇÃO TIREOIDIANA DE**  
**CÃES HÍGIDOS TRATADOS COM PREDNISONA**

**ALEGRE – ES**

**2011**

**ADRIENNE BRÊTAS LANIS**

**BIOQUÍMICA HEPÁTICA E FUNÇÃO TIREOIDIANA DE  
CÃES HÍGIDOS TRATADOS COM PREDNISONA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do Título de **Mestre em Ciências Veterinárias**, linha de pesquisa em Diagnóstico e terapêutica das enfermidades clínico-cirúrgicas.

Orientador: Prof. Dr. Fabiano Séllos Costa.

**ALEGRE – ES**

**2011**

Lanis, Adrienne Brêtas, 1981-

L287i      Bioquímica hepática e função tireoidiana de cães hípidos tratados com prednisona / Adrienne Brêtas Lanis. – 2011.  
60 f. : il.

Orientador: Fabiano Séllos Costa.

Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências Agrárias.

1. Prednisona. 2. Glicocorticóides. 3. Enzimas. 4. Tireóide. 5. Distúrbio do metabolismo. 6. Fígado. I. Costa, Fabiano Séllos. II. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências Agrárias. III. Título.

CDU: 619

---

ADRIENNE BRÊTAS LANIS

## BIOQUÍMICA HEPÁTICA E FUNÇÃO TIREOIDIANA DE CÃES HÍGIDOS TRATADOS COM PREDNISONA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências Veterinárias, linha de pesquisa em Diagnóstico e Terapêutica das Enfermidades Clínico-cirúrgicas.

Aprovada em      de março de 2011.

### COMISSÃO EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Fabiano Séllos Costa  
Universidade Federal do Espírito Santo  
Orientador

---

Prof. Dr. Paulo Ricardo de Oliveira Paes  
Universidade Federal de Minas Gerais

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Lenir Cardoso Porfírio  
Universidade Federal do Espírito Santo

## **DEDICATÓRIA**

**Dedico esta dissertação às pessoas mais importantes da minha vida:  
minha família. Obrigada por ser meu porto seguro.**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, por ter me proporcionado as oportunidades da realização de sonhos.

Aos meus pais Rozilene e Adoris por terem me ensinado o valor das conquistas, pelo incentivo e apoio em todos os sentidos.

Ao meu esposo Bernardo pelo incentivo e companherismo em mais esta jornada.

Ao meu filho Gabriel, que participou do mestrado desde que estava sendo gerado e foi tão paciente nos momentos que precisei me ausentar para as atividades do mestrado.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Fabiano Séllos Costa, pela oportunidade, confiança, incentivo e direcionamento, muito obrigada!

Aos professores e colegas de mestrado, pelas sugestões, críticas, colaborações, ensinamentos e amizade.

Aos amigos, colegas de trabalho e clientes que compreenderam meus momentos de afastamento e torceram por essa conquista.

Às empresas que fomentaram a realização desta pesquisa científica: Merial, OuroFino, distribuidora Estima e Purina/Proplan<sup>®</sup>, Climev, VetLab ES e BET.

**“Quando agente acha que tem todas as respostas, vem a vida e muda  
todas as perguntas”.**

**Luis Fernando Veríssimo**

## RESUMO

A prednisona é um dos glicocorticóides mais prescritos na medicina veterinária e apesar dos vários efeitos benéficos, possui também diversos efeitos colaterais. Objetivou-se com o presente estudo avaliar, em cães submetidos à corticoterapia com prednisona, a ocorrência da hepatopatia esteroide e de alterações na produção dos hormônios tireoidianos. Para isso foram utilizados oito cães hígidos, adultos, sem distinção de sexo. O experimento foi dividido em dois momentos, sendo o momento inicial imediatamente antes do uso da prednisona, e o momento seguinte após 30 dias de uso de prednisona na dose de 2mg/kg de peso, a cada 24 horas, por via oral. Com o presente estudo pode-se concluir pela análise bioquímica sérica que houve alteração hepática importante caracterizada por significativo aumento em ALT e AST ( $P < 0,05$ ). Pode-se concluir também que houve diminuição com significância estatística da concentração sérica de T4 total e T4 livre por diálise ( $P < 0,05$ ). Desta forma recomenda-se que a utilização desse fármaco seja acompanhada de monitorização por exames laboratoriais.

Palavras-chave: Glicocorticóide, fígado, tireóide, canina.



## **ABSTRACT**

Prednisone is one of the most prescribed glucocorticoid in veterinary medicine, and although it provides many positive effects, it also provides some adverse effects. The aim of this study was to evaluate in dog submitted to prednisone therapy, the occurrence of steroid hepatopathy, and the changes in hormone tests thyroid function. Eight healthy adult dogs, without gender distinction, were utilized for this. The experiment was divided into two moments, the initial moment being prior to the use of prednisone, and the following moment after 30 days of the use of prednisone. The dosage administered was 2mg for each kg, each 24 hours, orally. It was possible to conclude through serum biochemical analysis that there was significant hepatic lesion, characterized through significant increase for ALT and AST values. It is also possible conclude significant decrease for the values of T4, free T4 by dialysis ( $P<0.05$ ). Thus it is recommended that the use of this drug is accompanied by laboratory monitoring.

**Keywords:** Glucocorticoide, liver, thyroid, canine.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores das médias e desvios padrões dos exames bioquímicos séricos antes e após 30 dias de uso de prednisona, na dose de 2mg/kg, a cada 24 horas e seus respectivos valores de referência.....34

Tabela 2 – Valores das médias e desvios padrões das concentrações séricas hormonais de cães adultos antes e após 30 dias de uso de prednisona, na dose de 2mg/kg, a cada 24 horas.....48

## **LISTA DE SIGLAS e/ou ABREVIATURAS**

ALT – Alanina aminotransferase  
AST – Aspartato aminotransferase  
FA – Fosfatase alcalina  
GC – Glicocorticóides  
GGT – Gama glutamiltransferase  
HT – Hormônios tireoidianos  
M0 – Momento inicial  
M1 – Momento final  
rT3 – Triiodotironina reversa  
SDE – Síndrome do doente eutireoideano  
T3 – Triiodotironina  
T4 – Tiroxina  
TRH – Hormônio liberador de TSH  
TSH – Hormônio estimulante da tireóide

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	15
2.	REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1.	Glicocorticóides.....	15
2.2.	Hepatopatia esteroideal .....	15
2.3.	Avaliação laboratorial das enzimas hepáticas.....	16
2.4.	Alterações na avaliação laboratorial da função tireoidiana secundárias ao uso de glicocorticóides.....	17
2.5.	Avaliação laboratorial hormonal da função tireoidiana.....	19
	CAPÍTULO 1.....	23
3.	Cap. 1 – Perfil bioquímico hepático de cães submetidos à terapia com prednisona.....	23
3.1.	RESUMO .....	23
3.2.	ABSTRACT .....	23
3.3.	INTRODUÇÃO .....	24
3.4.	MATERIAL E MÉTODOS.....	26
3.5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	26
3.6.	CONCLUSÕES .....	29
3.7.	REFERÊNCIAS.....	30
	CAPÍTULO 2.....	35
4.	Cap. 2 – Alterações em hormônios tireoidianos secundárias ao uso de prednisona em cães hípidos	36
4.1.	RESUMO .....	36
4.2.	ABSTRACT .....	36
4.3.	INTRODUÇÃO .....	37
4.4.	MATERIAL E MÉTODOS.....	39
4.5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	40
4.6.	CONCLUSÕES .....	42

4.7.	REFERÊNCIAS.....	42
5.	CONCLUSÕES GERAIS.....	49
6.	REFERÊNCIAS.....	49

## 1. INTRODUÇÃO

Os glicocorticóides (GC) estão entre as drogas mais prescritas na medicina veterinária (LOWE et al., 2008). Medicamentos deste grupo induzem respostas fisiológicas e possuem sensibilidade amplamente variada entre diferentes espécies (FARIA & LONGUI, 2006; LOWE et al., 2008), indivíduos, tecidos, tipos celulares e até mesmo em diferentes fases do ciclo celular (FARIA & LONGUI, 2006). A resposta de uma célula a um GC advém de diversos fatores moduladores, tais como concentração do hormônio livre, a potência relativa do hormônio e a habilidade da célula em receber e traduzir o sinal hormonal (FARIA & LONGUI, 2006). Devido à presença de receptores para GC na maioria das células, tanto os efeitos desejáveis quanto indesejáveis refletirão em diversos órgãos (BEHREND & KEMPPAINEN, 1997).

A prednisona é um GC na forma inativa que precisa ser convertida em prednisolona no fígado para se tornar ativa (ROMANHOLI & SALGADO, 2007). Em animais, o desenvolvimento da hepatopatia esteroideira irá depender principalmente da sensibilidade individual ao fármaco e do tipo, via de administração e tempo de tratamento com o GC (RICHTER, 2006; LONGUI, 2007).

Por causa do potencial hepatotóxico, da complexidade e grande importância desse órgão, testes diagnósticos não invasivos são essenciais para a avaliação da lesão hepática nos animais em tratamento com prednisona, visto que os sinais clínicos da hepatopatia esteroideira geralmente não são observados em cães (WEISS, 2004).

O aumento dos níveis séricos de corticóides pode ter grande influência sobre a tireóide em vários níveis (DAMINET, 1999; KENNETH, 2001). A patogenia ainda é discutida nas publicações e, assim como na indução da hepatopatia esteroideira, a magnitude das alterações irá depender do tipo de glicocorticóide, da dose e via de administração (DAMINET, 1999; KENNETH, 2001; GULIKERS e PANCIERA, 2002).

Pesquisadores da medicina humana têm publicado diversos estudos sobre a influência de medicamentos e substâncias químicas ambientais na homeostase dos hormônios tireoidianos (BRUCKER-DAVIS, 1998; DEVITO et al., 1999; BOAS et al., 2006; MILLER et al., 2009; ZOELLER, 2009; ZOELLER, 2010), dada a importância

das vias moleculares reguladas por esses hormônios, que influenciam no desenvolvimento, balanço energético e metabolismo de inúmeras espécies (MILLER, 2009).

Ainda não está elucidado até onde a resposta hormonal tireoidiana está relacionada a uma resposta adaptativa ou se há realmente dano tecidual levando ao hipotireoidismo (MCIVER e GORMAN, 1997; MÖNING, 1999; PAPANICOLAOU, 2000; DAMIANI, 2001).

O metabolismo periférico dos hormônios periféricos possui grande influência sobre a função celular, entretanto essa ainda é uma questão pouco discutida na medicina humana e ainda menos na medicina veterinária (KELLY, 2000; DAMIANI, 2001). Sabe-se que primeiramente o fígado e depois os rins desempenham importante papel no metabolismo periférico dos HT (DAMIANI, 2001).

Objetivou-se com o presente estudo avaliar, por meio de exames laboratoriais, a ocorrência de hepatopatia esteroide e as alterações em exames hormonais da função tireoidiana em cães submetidos à corticoterapia com prednisona em dose terapêutica durante 30 dias.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1- Glicocorticóides**

Os glicocorticóides (GC) estão entre as drogas mais prescritas na medicina veterinária (BEHREND & KEMPPAINEN, 1997; LOWE et al., 2008). Medicamentos desse grupo induzem respostas fisiológicas e possuem sensibilidade amplamente variada entre diferentes espécies (FARIA & LONGUI, 2006; LOWE et al., 2008), indivíduos, tecidos, tipos celulares e até mesmo em diferentes fases do ciclo celular (FARIA & LONGUI, 2006). A resposta de uma célula a um GC advém de diversos fatores moduladores, tais como concentração do hormônio livre, a potência relativa do hormônio e a habilidade da célula em receber e traduzir o sinal hormonal (FARIA & LONGUI, 2006). Devido à presença de receptores para GC na maioria das células, tanto os efeitos desejáveis quanto indesejáveis refletirão em diversos órgãos (BEHREND e KEMPPAINEN, 1997).

### **2.2- Hepatopatia esteroideal**

Em animais, o desenvolvimento da hepatopatia esteroideal irá depender principalmente da sensibilidade individual ao fármaco e do tipo, via de administração e tempo de tratamento com o GC (RICHTER, 2006). Vários efeitos colaterais estão relacionados à corticoterapia e estão diretamente relacionados à dose e tempo de duração do tratamento (LONGUI, 2007). Em humanos, é citado que a hepatopatia induzida por fármacos é uma das etiologias mais comuns de hepatite aguda e representa a causa mais frequente de insuficiência hepática fulminante (ANDRADE et al., 2007; FERNÁNDEZ et al., 2008), além disso, a expressão clínica pode variar de alterações assintomáticas das enzimas hepáticas até insuficiência do órgão (RICHTER, 2006; ANDRADE et al., 2007; FERNÁNDEZ et al., 2008).

No intuito de minimizar ou diagnosticar precocemente essas complicações, algumas medidas são importantes durante o acompanhamento do paciente em corticoterapia (ROMANHOLI e SALGADO, 2007). Por causa do potencial hepatotóxico, da complexidade e grande importância desse órgão, testes diagnósticos não invasivos são essenciais para a avaliação da lesão hepática nos animais em tratamento com GC, visto que os sinais clínicos de hepatopatia esteroideal geralmente não são observados em cães (WEISS, 2004). RICHTER



(2006) cita que a etiologia das alterações hepáticas causadas pelo uso de GC em animais é desconhecida. Trabalhos mais recentes na medicina humana explicam que o GC atravessa a membrana plasmática por difusão passiva, no citoplasma se ligam a receptores protéicos específicos, o complexo glicocorticóide-receptor sofre transformação estrutural e torna-se capaz de penetrar no núcleo celular induzindo a síntese de proteínas que promovem gliconeogênese (ANTI, et al., 2008; LOWE et al., 2008).

### **2.3- Avaliação laboratorial das enzimas hepáticas**

A alanina aminotransferase (ALT) é uma enzima que está livre no citoplasma e é considerada altamente hepato-específica (WEISS, 2004; RAJAMOHAN, et al., 2005; LASSEN, 2007; RAMAIAH, 2007) devido à sua abundância nessas células (RAJAMOHAN, et al., 2005). O aumento da concentração sanguínea de GC pode levar ao aumento da atividade sérica dessa enzima em duas a cinco vezes na espécie canina (LASSEN, 2007). Tal aumento pode ocorrer por maior produção da enzima induzida por corticóide, bem como por lesão dos hepatócitos (LASSEN, 2007).

A maior parte da aspartato aminotransferase (AST) encontra-se nas membranas das mitocôndrias dos hepatócitos, portanto há necessidade de uma lesão mais grave para provocar o extravasamento dessa enzima (WEISS, 2004; LASSEN, 2007; RAMAIAH, 2007).

A fosfatase alcalina (FA) consiste em um grupo de isoenzimas heterogêneas de indução (GINEL et al., 2002) e o aumento da sua produção e atividade pode ser notado em casos de colestase, aumento da atividade osteoblástica, indução por drogas e doenças crônicas como neoplasias (WEISS, 2004; RICHTER, 2006; LASSEN, 2007) pois possui isoenzimas presentes em vários outros tecidos como ossos, rins, intestino e placenta (WEISS, 2004; LASSEN, 2007; RAMAIAH, 2007; OZER, 2008).

A gama glutamiltransferase (GGT) também é uma enzima de indução e seu aumento pode ser observado em casos de colestase e também induzido por GC (WEISS, 2004; RICHTER, 2006; LASSEN, 2007).

A uréia é sintetizada nos hepatócitos a partir da amônia e em animais com insuficiência hepática vai estar diminuída devido à menor taxa de conversão de amônia em uréia, pelo fígado (LASSEN, 2007).

## **2.4- Alterações na avaliação laboratorial da função tireoidiana secundárias ao uso de glicocorticóides**

O hipotireoidismo resulta da diminuição da produção dos hormônios tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) pela glândula tireóide (BRAUND, 2003; MOONEY, 2008). É considerada por muitos autores uma das doenças hormonais mais comuns em cães (BRAUND, 2003; TAEYMANS, 2007; MOONEY, 2008; MARCO e LARSSON, 2009). Entretanto, também é relatada como uma das mais superdiagnosticadas na medicina veterinária (NEIGER, 2005; DAMINET, 2006; TAEYMANS, 2007).

Os sinais clínicos são variáveis e algumas vezes subclínicos, o que pode dificultar o diagnóstico (MOONEY, 2008). Os principais sinais são letargia, intolerância a exercícios, aumento de peso sem polifagia, alopecia truncal bilateral simétrica não pruriginosa, pelos ressecados, hiperqueratose, hiperpigmentação, bradicardia, arritmias, aterosclerose, depósito de lipídeo na córnea, ceratoconjuntivite seca, úlcera de córnea, sinais neurológicos como andar em círculos, hipermetria e nistagmo e, em fêmeas, pode ocorrer intervalos irregulares do estro, ginecomastia e galactorrea (PANCIERA, 1994; BICHSEL et al., 1998; DIXON et al., 1999; BRAUND, 2003; NEIGER, 2005; MARCO e LARSSON, 2009). Teoricamente a doença pode estar presente por meses ou anos antes do aparecimento dos sinais clínicos (MOONEY, 2008).

Alterações na homeostase dos hormônios tireoidianos (HT) e hormônio estimulante da tireóide (TSH), podem ser observadas com frequência em animais com afecções sistêmicas (MCIVER e GORMAN, 1997; UMPIERREZ, 2002) sem evidência de doença tireoidiana ou hipofisária coexistente, como por exemplo, em infecções graves, infarto do miocárdio, grandes cirurgias, neoplasias malignas, processos inflamatórios e inanição (MCIVER e GORMAN, 1997; MÖNIG, 1999).

O controle da secreção central dos HT se inicia pela liberação hipotalâmica de hormônio liberador de TSH (TRH) que, atuando sobre as células da adenoipófise, estimula a produção do TSH (GULIKERS e PANCIERA, 2002; DAMIANI, 2001). Na glândula tireóide o TSH é responsável pela estimulação da oxidação do iodeto, adquirido pela alimentação, aos radicais livres ( $I^-$ ), os quais se unem aos radicais tirosinas das tireoglobulinas, formando 3-monoiodotirosina (MIT) ou 3,5-diiodotirosina (DIT). A ligação de uma MIT com uma DIT formará o T3 e a ligação de duas DIT resultará na formação do T4. Ainda na tireóide, MIT e DIT são deiodadas

pela enzima deiodase para reciclagem do iodo e também parte do T4 é deiodado e forma o T3 reverso (T3r) que é a forma inativa do T3. Por meio da corrente sanguínea, T3 e T4 chegam aos órgãos destinos – principalmente fígado e rins – onde ocorrerá o metabolismo periférico dos hormônios tireoidianos. Nesses locais, a enzima 5'-deiodase realiza a deiodinação do T4 a T3 que é a forma metabolicamente ativa, enquanto que a enzima 5-deiodase faz a conversão de T4 a T3 reverso, que é a forma inativa (DAMIANI, 2001; KELLY, 2011).

Estima-se que 0,1 a 0,5% do T4 circulante esteja sob a forma livre, ou seja, a forma metabolicamente ativa (GULIKERS e PANCIERA, 2002; DAMIANI, 2001). A maior parte do T4 circula ligado à tireoglobulina e, em menor proporção, ligado a uma pré-albumina e albumina (GULIKERS e PANCIERA, 2002; DAMIANI, 2005). Quanto ao T3, aproximadamente 85% é produzido periféricamente e liga-se, na circulação à globulina transportadora ou à albumina, sendo também a fração livre a metabolicamente ativa (DAMIANI, 2001).

O termo síndrome do doente eutireoidiano (SDE) significa alterações na concentração dos HT sem que haja doença na tireóide, mas uma resposta à doença de base (MCIVER e GORMAN, 1997; KENNETH e WARTOFSKY, 2001). As alterações hormonais nesta síndrome consistem na diminuição de T3 e T4, aumento de T3 reverso (rT3), T4 livre normal e a concentração de TSH pode estar normal ou discretamente diminuída. (MÖNIG et al., 1999). Esse termo foi utilizado pela primeira vez por Wartofsky e Burman em 1982 e continua sendo utilizado, mas tem sido questionado, já que nem sempre animais com alterações sistêmicas e com alteração na concentração de hormônios tireoidianos, possuem função tireoidiana normal (DAMIANI, 2001).

Ainda não está elucidado até onde a resposta hormonal em animais com SDE está relacionada a uma resposta adaptativa a fim de poupar energia tecidual frente a uma doença sistêmica ou se há realmente dano tecidual levando ao hipotireoidismo (MCIVER e GORMAN, 1997; MÖNING, 1999; PAPANICOLAOU, 2000; DAMIANI, 2001). Então permanece a questão sobre qual o real significado dessas alterações nas mais diversas situações de enfermidades (DAMIANI, 2001).

Diferentes mecanismos podem levar à ocorrência da SED, dependendo da causa de base: diminuição da conversão do T4 a T3 por diminuição da taxa de 5'-deiodinação periférica, inibição da ligação sérica dos hormônios tireoidianos,

diminuição da secreção de TSH pela pituitária ou por atenuação da resposta da glândula tireóide à estimulação pelo TSH (MÖNING, 1999; KENNETH e WARTOFSKY, 2001).

Pacientes em uso de glicocorticóides podem ter os HT alterados (PAPANICOLAOU, 2000; KENNETH e WARTOFSKY, 2001; DAMIANI, 2001) e a magnitude das alterações irá depender do tipo de glicocorticóide, da dose e via de administração (KENNETH e WARTOFSKY, 2001; GULIKERS e PANCIERA, 2002). A patogenia ainda é discutida nas publicações da medicina humana (MÖNING, 1999; KENNETH e WARTOFSKY, 2001) e na medicina veterinária (KENNETH e WARTOFSKY, 2001; GULIKERS e PANCIERA, 2002).

## **2.5- Avaliação laboratorial hormonal da função tireoidiana**

Muitos testes hormonais para diagnóstico de alterações na tireóide estão disponíveis, alguns são relativamente novos, mas nenhum é perfeito (MOONEY, 2008). O diagnóstico através da avaliação hormonal é favorável quando o cão apresenta sinais clínicos, achados laboratoriais ao hemograma e perfil bioquímico sérico típicos, ausência de doenças concomitantes e sem histórico de terapia recente com certas medicações (TORNQUIST, 2004). Infelizmente, nem sempre isso acontece e para tornar o diagnóstico mais preciso é necessário combinar diferentes métodos de investigação da doença (TORNQUIST, 2004).

A análise dos níveis de T4 total deve ser realizada considerando suas limitações (DAMINET, 2006). Alguns autores o citam como teste de triagem (SCOTT-MONCRIEFF, 2007; NELSON, 2006). De forma geral, níveis normais de T4 total indicam animais eutireóides (NEIGER, 2005; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Invariavelmente a concentração desse hormônio está diminuída em animais com hipotireoidismo (MOONEY, 2008), entretanto, a diminuição do T4 não confirma a ocorrência da doença, já que muitos fatores - como o uso de glicocorticóides, sulfonamidas, anticonvulsivantes, raça, idade, temperatura ambiente, flutuações da concentração durante o dia e doenças sistêmicas - podem causar a diminuição do mesmo (KANTROWITZ et al., 2001, BEHREND, 2005; NEIGER, 2005; DAMINET, 2006; SCOTT-MONCRIEFF, 2007; MOONEY, 2008). Nesses casos, outros testes serão necessários, como o T4 livre pelo método de diálise, dosagem de TSH, teste

de estimulação com tirotrofina e exames de imagem, principalmente a ultrassonografia (NEIGER, 2005; DAMINET, 2006).

Novos testes foram desenvolvidos para diferenciar a diminuição dos níveis de T4 total nos casos de hipotireoidismo, da diminuição dos níveis de T4 total devido ao uso de medicamentos e doenças não tireoidianas (NEIGER, 2005). A combinação da análise de diferentes hormônios e exames de imagem possibilita o diagnóstico correto (NEIGER, 2005).

A concentração de T3 não é usada em casos suspeitos de hipotireoidismo (TORNQUIST, 2004; NEIGER, 2005), pois apresentam grandes flutuações em animais eutireoideos (TORNQUIST, 2004; SCOTT-MONCRIEFF, 2007) e hipotireoideos (TORNQUIST, 2004).

O T4 livre é a fração metabolicamente ativa do T4 (SCOTT-MONCRIEFF, 2007; MOONEY, 2008) e, teoricamente, reflete melhor a função tireoidiana (DAMINET, 2006). A determinação do T4 livre por diálise tem demonstrado boa correlação com os resultados obtidos pelo teste de estimulação com hormônio estimulador da tireóide (TSH) no diagnóstico de hipotireoidismo canino (NEIGER, 2005) e tem sido demonstrado que é bem menos influenciada por fatores não tireoidianos (TORNQUIST, 2004; BEHREND, 2005; NEIGER, 2005; DAMINET, 2006; MOONEY, 2008). Vários tipos de análises estão disponíveis comercialmente, entretanto o método por diálise é o indicado para cães (NEIGER, 2005; BEHREND, 2005).

Em um estudo realizado por Nelson et al. (1991), foram mensurados T4 total e T4 livre por radioimunoensaio de fase única, em 62 animais saudáveis, 51 animais com hipotireoidismo e 59 eutireoideos com doenças concomitantes que apresentavam sinais clínicos compatíveis com hipotireoidismo. A concentração de T4 livre foi significativamente maior nos animais saudáveis, entretanto não houve significância estatística dos níveis séricos de T4 livre entre cães com hipotireoidismo e eutireóideos. A comparação entre os níveis séricos de T4 total e T4 livre de fase única apresentaram resultados similares quanto à sensibilidade, especificidade e acurácia. Os níveis de T4 livre de fase única e T4 total foram inapropriadamente baixos em, respectivamente, 17% e 12% dos cães eutireóideos com doença concomitante.

O teste de estimulação com TSH é menos afetado por doenças sistêmicas não tireoidianas do que a dosagem de T4 total e por muito tempo foi considerado o

melhor teste para a avaliação desta doença (TORNQUIST, 2004; DAMINET, 2006). Este tipo de teste mensura a habilidade da tireóide em produzir T4 em resposta a um estímulo com TSH exógeno (TORNQUIST, 2004). Atualmente o teste não é mais tão utilizado pelo custo, tempo de realização do teste, dificuldade de obtenção do TSH bovino e opção de realização da dosagem de T4 livre e TSH canino (DAMINET, 2006; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Entretanto, ainda pode ter empregabilidade em alguns casos com resultados controversos (DAMINET, 2006).

A diminuição do hormônio tireoidiano circulante, diminui o *feedback* negativo na glândula hipofisária e, como consequência, há aumento do TSH (TORNQUIST, 2004; DAMINET, 2006; MOONEY, 2008). O uso do *kit* para dosagem de TSH canino, juntamente com a dosagem T4 livre por diálise, são os testes de maior relevância na indicação da função tireoidiana (NEIGER, 2005). A ocorrência de aumento do TSH e diminuição do T4 livre por diálise é uma forte indicação da ocorrência da doença (TORNQUIST, 2004; NEIGER, 2005). Apesar disso, aproximadamente 20 a 30% dos pacientes com hipotireoidismo confirmado possuem níveis normais de TSH (BORET e REUSCH, 2004; NEIGER, 2005; DAMINET, 2006; MOONEY, 2008; MARCO e LARSSON, 2009). Em estudo feito com amostras de soro de 65 cães, todos os cães eutireoideos tiveram valor de TSH canino abaixo do limite superior de referência; todos os cães com TSH acima do limite superior foram confirmados com hipotireoidismo, indicando especificidade de 100%. Entretanto, nem todos os cães com hipotireoidismo apresentaram valores maiores do que os de referência, o que indicou sensibilidade de 60% (BORET e REUSCH, 2004). Também tem sido relatado aumento anormal em animais tratados com sulfonamidas (MOONEY, 2008). Em um estudo retrospectivo feito por Kantrowitz, et al. (2001), comparando as dosagens hormonais entre 223 cães eutireoideos com doença não tireoidiana com 150 cães clinicamente normais, observou-se aumento do TSH no primeiro grupo. Por esses motivos, a avaliação pela dosagem isolada do TSH tem valor limitado na investigação dessa doença (BEHREND, 2005; DAMINET, 2006; MOONEY, 2008). A diminuição dos níveis séricos de T4 livre concomitante ao aumento de TSH ( $>0,6\text{ng/dl}$ ), é considerado diagnóstico de hipotireoidismo primário (DAMINET, 2006; SCOTT-MONCRIEFF, 2007; NELSON, 2006). Quando os resultados são contraditórios, recomenda-se a repetição dos exames em quatro a oito semanas (DAMINET, 2006).

## CAPÍTULO 1

Perfil bioquímico hepático de cães submetidos à terapia com prednisona

Artigo submetido à publicação na Revista Ciência Rural.

### **3. Cap. 1 – Perfil bioquímico hepático de cães submetidos á terapia com prednisona.**

#### **3.1. RESUMO**

A prednisona é um dos glicocorticóides mais prescritos na medicina veterinária e apesar dos vários efeitos benéficos, possui também diversos efeitos colaterais. Objetivou-se com este estudo avaliar os efeitos hepatotóxicos com uso da prednisona pela análise bioquímica sérica. Para isso foram utilizados oito cães hígidos, adultos, sem distinção de sexo. O experimento foi dividido em dois momentos, sendo o momento inicial antes do uso da prednisona, e o momento seguinte após 30 dias de uso de prednisona na dose de 2mg/kg de peso, a cada 24 horas, por via oral. Houve elevação com significância estatística dos valores de ALT, AST e FA na avaliação bioquímica sérica ( $P < 0,05$ ). Pode-se concluir pela análise bioquímica sérica que houve lesão hepática significativa nos animais submetidos ao uso de prednisona por 30 dias. Deve-se considerar a importância do acompanhamento por exames bioquímicos, dos pacientes caninos submetidos à corticoterapia.

**Palavras-chave:** Glicocorticóide, enzimas hepáticas, fígado, canina.

#### **3.2. ABSTRACT**

Prednisone is one of the most prescribed glucocorticoid in veterinary medicine, and although it provides many positive effects, it also provides some adverse effects. The aim of this study was to evaluate the hepatotoxic effects related to the use of prednisone through serum biochemical analysis. Eight healthy adult dogs, without gender distinction, were utilized for this. The experiment was divided into two moments, the initial moment being prior to the use of prednisone, and the following moment after 30 days of the use of prednisone. The dosage administered was 2mg for each kg, each 24 hours, orally. There was significant elevation for the



values of ALT, AST and ALP during the serum biochemical evaluation ( $P < 0.05$ ). It was possible to conclude through serum biochemical analysis that there was significant hepatic lesion in the animals after the use of prednisone after 30 days. The importance of supervision by biochemical exams should be considered for dogs in corticotherapy.

**Keywords:** Glucocorticoid, hepatic enzymes, liver, canine.

### 3.3. INTRODUÇÃO

Os glicocorticóides (GC) estão entre as drogas mais prescritas na medicina veterinária (LOWE et al., 2008). Medicamentos deste grupo induzem respostas fisiológicas e possuem sensibilidade amplamente variada entre diferentes espécies (FARIA & LONGUI, 2006; LOWE et al., 2008), indivíduos, tecidos, tipos celulares e até mesmo em diferentes fases do ciclo celular (FARIA & LONGUI, 2006). A resposta de uma célula a um GC advém de diversos fatores moduladores, tais como concentração do hormônio livre, a potência relativa do hormônio e a habilidade da célula em receber e traduzir o sinal hormonal (FARIA & LONGUI, 2006).

Em animais, o desenvolvimento da hepatopatia esteroideal irá depender principalmente da sensibilidade individual ao fármaco e do tipo, via de administração, dose e tempo de tratamento com o GC (RICHTER, 2006). A prednisona é um GC na forma inativa que precisa ser convertida em prednisolona no fígado para se tornar ativa (ROMANHOLI & SALGADO, 2007). Vários efeitos colaterais estão relacionados à corticoterapia e estão diretamente relacionados à dose e tempo de duração do tratamento (LONGUI, 2007). Em humanos, é citado que a hepatopatia induzida por fármacos é uma das etiologias mais comuns de hepatite aguda e representa a causa mais frequente de insuficiência hepática fulminante (ANDRADE et al., 2007; FERNÁNDEZ et al., 2008), além disso, pode haver alterações das enzimas hepáticas sem alterações clínicas, assim como a ocorrência de insuficiência do órgão (RICHTER, 2006; ANDRADE et al., 2007; FERNÁNDEZ et al., 2008).

No intuito de minimizar ou diagnosticar precocemente essas complicações, algumas medidas são importantes durante o acompanhamento do paciente em

corticoterapia (ROMANHOLI & SALGADO, 2007). Por causa do potencial hepatotóxico, da complexidade e grande importância desse órgão, testes diagnósticos não invasivos são essenciais para a avaliação da lesão hepática nos animais em tratamento com prednisona, visto que os sinais clínicos de hepatopatia esteroideal geralmente não são observados em cães (WEISS, 2004). RICHTER (2006) cita que a etiologia das alterações hepáticas causadas pelo uso de GC em animais é desconhecida. Trabalhos mais recentes na medicina humana explicam que o GC atravessa a membrana plasmática por difusão passiva, no citoplasma se ligam a receptores protéicos específicos, o complexo glicocorticoide-receptor sofre transformação estrutural e torna-se capaz de penetrar no núcleo celular induzindo a síntese de proteínas que promovem gliconeogênese (ANTI, et al., 2008; LOWE et al., 2008).

A alanina aminotransferase (ALT) é uma enzima que está livre no citoplasma e é considerada altamente hepato-específica (WEISS, 2004; RAJAMOHAN, et al., 2005; LASSEN, 2007; RAMAIAH, 2007) devido à sua abundância nessas células (RAJAMOHAN, et al., 2005). Tal aumento pode ocorrer por maior produção da enzima induzida por corticoide, bem como da lesão dos hepatócitos (LASSEN, 2007).

A maior parte da aspartato aminotransferase (AST) encontra-se nas membranas das mitocôndrias dos hepatócitos, portanto há necessidade de uma lesão mais grave para provocar o extravasamento dessas enzimas (WEISS, 2004; LASSEN, 2007; RAMAIAH, 2007).

A fosfatase alcalina (FA) consiste em um grupo de isoenzimas heterogêneas (GINEL et al., 2002) de indução e o aumento da sua produção pode ser notado em casos de colestase, aumento da atividade osteoblástica, indução por drogas e doenças crônicas com neoplasias (WEISS, 2004; RICHTER, 2006; LASSEN, 2007) pois possui isoenzimas presentes em vários outros tecidos como ossos, rins, intestino e placenta (WEISS, 2004; LASSEN, 2007; RAMAIAH, 2007; OZER, 2008). Em cães em tratamento com glicocorticóides a FA pode estar intensamente aumentada por maior produção da isoenzima induzida por glicocorticóides pelos hepatócitos (LASSEN, 2007).

A gama glutamiltransferase (GGT) também é uma enzima de indução, localizada na membrana dos canálculos biliares e seu aumento pode ser observado

em casos de colestase e também induzido por GC (WEISS, 2004; RICHTER, 2006; LASSEN, 2007).

A uréia é sintetizada nos hepatócitos a partir da amônia e em animais com insuficiência hepática vai estar diminuída devido à menor taxa de conversão de amônia em uréia, pelo fígado (LASSEN, 2007).

### 3.4. MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados oito cães adultos-jovens, sem raça definida, sem distinção de sexo, hípidos, vacinados, vermifugados, alimentados com dieta *super premium* (Proplan/Purina® *adult small breed*) em quantidade padronizada, fornecida água *ad libitum* e alojados em canis individuais, com acesso ao sol através de dois passeios diários. Todos os animais ficaram em um período de adaptação de duas semanas. Neste período foi realizada triagem laboratorial por avaliação das enzimas hepáticas e dos componentes nitrogenados e em todos os exames não foram observadas alterações que pudessem interferir no desenvolvimento do trabalho. O experimento foi dividido em dois momentos, sendo o momento inicial (M0) imediatamente antes do uso da prednisona, e o momento seguinte (M1), após 30 dias de uso do fármaco na dose de 2mg/kg de peso, a cada 24 horas, por via oral. Foram coletadas amostras de sangue periférico para dosagem da atividade da ALT, AST, FA, GGT e uréia, realizadas no analisador bioquímico semi-automático modelo BIO200L®. Este estudo foi do tipo pareado para duas populações dependentes, sendo as variáveis mensuradas nos momentos M0 e M1. Para a análise estatística das variáveis utilizou-se o teste T para duas médias, ao nível de 5% significância.

### 3.5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

À análise dos resultados bioquímicos observou-se que as médias entre os momentos experimentais diferem entre si (Tabela 1). Houve aumento com significância estatística da atividade da ALT entre o M0 ( $33,37a \pm 7,96$ ) e M1 ( $70,25b \pm 32,07$ ); da AST entre M0 ( $22,25a \pm 7,53$ ) e M1 ( $187,62b \pm 56,52$ ) e dos valores de

FA entre M0 ( $23,75a \pm 14,77$ ) e M1 ( $147,125b \pm 130,07$ ). Com relação a GGT, não houve significância estatística ( $P < 0,05$ ).

A mensuração da atividade da ALT reflete danos aos hepatócitos e é considerado um sensível e específico biomarcador clínico e pré-clínico de hepatotoxicidade (OZER et al., 2008; OZER et al., 2010). O aumento da atividade da ALT pode ocorrer em animais em uso terapêutico de GC tanto pela maior produção da enzima induzida pelo glicocorticóide como pela lesão de hepatócitos (WEISS 2004; LASSEN, 2007). Para excluir causas extras hepáticas de aumento da ALT, biomarcadores adicionais devem ser avaliados a fim de aumentar a especificidade comparada à avaliação isolada dessa enzima (OZER et al., 2008). Neste experimento pode-se verificar um aumento dos valores médios entre os momentos experimentais em duas vezes. De acordo Lassen (2007), o aumento da concentração sanguínea de GC pode levar ao aumento da atividade sérica dessa enzima em duas a cinco vezes.

À análise dos resultados bioquímicos das enzimas de extravasamento, pode-se concluir que houve lesão hepática, pois ocorreu também importante aumento da AST, a qual está localizada principalmente na membrana das mitocôndrias hepáticas (WEISS 2004; LASSEN, 2007). O aumento da AST é geralmente menor daquele induzido pela ALT (LASSEN, 2007; OZER et al., 2008), entretanto o aumento da AST neste estudo foi maior do que o da ALT, o que reforça a ocorrência de uma lesão hepática importante, concordando com OZER et al. (2008) os quais citam que a mudança na proporção AST/ALT pode ser interpretada como evidência de hepatite tóxica.

A mensuração da atividade da GGT e FA são outros biomarcadores convencionais usados na avaliação bioquímica sérica hepática (OZER et al., 2008). O aumento da FA provavelmente ocorreu por indução de isoenzima (LASSEN, 2007) e não por desenvolvimento de colestase. Isso pode ser reforçado pela ausência de significância estatística no aumento da GGT, que é uma enzima mais específica do que a FA para indicação de colestase hepática (WEISS 2004; LASSEN, 2007). As isoenzimas da FA de origem no rim, intestino e placenta possuem uma meia-vida muito curta, o que não resulta em significativo aumento da mesma (WEISS, 2004; LASSEN, 2007).

Os GC provocam maior produção pelos hepatócitos da isoenzima denominada FA induzida por corticosteróide (GINEL et al., 2002; LASSEN, 2007) e a FA também vai

estar discretamente aumentada em doenças que aumentam a atividade osteoblástica (WEISS, 2004; LASSEN, 2007). O aumento da atividade da FA neste estudo ocorreu por aumento da isoenzima induzida por corticosteróide, a qual pode estar intensamente aumentada nessa situação (GINEL, 2002; LASSEN, 2007). O aumento por atividade osteoblástica não se aplica no experimento pois pode ser comprovada neste mesmo experimento e relatada em publicação realizada por COSTA et al. (2010), a redução da radiodensidade óssea ao exame de tomografia computadorizada ( $p < 0,01$ ), com perda de massa óssea de aproximadamente 14% e, segundo HULLEY et al. (2002), a perda óssea induzida por GC caracteriza-se por diminuição do número de osteoblastos e intenso prejuízo da formação óssea. Em experimento realizado em oito cães, em 10 dias de uso de prednisona, na dose de 4mg/kg, via intramuscular foram analisadas as isoenzimas da FA séricas e teciduais hepáticas e também se concluiu que a prednisona foi responsável pelo aumento da atividade da mesma em animais tratados com tal medicamento (SOLTER, et al., 1994).

O aumento significativo da FA também foi observado em cães submetidos à corticoterapia com prednisona via oral, na dose de 1 mg/kg de peso, uma vez ao dia, durante 3 semanas; também em cães nos quais foi administrada dose única de acetato de metilprednisona, via subcutânea, na dose de 1,1 mg/kg de peso e em cães submetidos a uma semana de dexametasona, via oral, na dose de 0,24 mg/kg de peso, uma vez ao dia (FERNÁNDEZ et al., 2002).

Em relação aos níveis séricos de uréia, não houve significância estatística na diminuição da concentração da mesma, o que indica não ocorrência de insuficiência hepática nos animais do grupo experimental, uma vez que o fígado entre outras funções é responsável pela conversão da amônia em uréia (LASSEN, 2007; RAMAIAH, 2002).

Devido à diferença de resposta de acordo com a espécie animal e o tipo, potência e via de administração do GC (FARIA & LONGUI, 2006; RICHTER, 2006; LOWE et al., 2008) é de grande importância estudos que avaliem os efeitos nas diversas situações, a fim de serem aproveitados os efeitos desejáveis e minimizados os efeitos colaterais dessas medicações. Em estudo com 10 cães em uso de 20 gotas de medicação otológica em gel contendo 1mg/g de dexametasona, além de sulfato de neomicina e (5mg/g) e clotrimazol (10mg/g), duas vezes ao dia, durante

21 dias, foi observado além do aumento da ALT, AST e FA, o aumento da atividade da GGT (ABRAHAM et al., 2005).

Poucos estudos comprovam se o aumento da atividade das enzimas hepáticas secundário ao uso de GC ocorreu por modulação na produção das isoenzimas ou dano celular hepático propriamente dito. Em trabalho previamente publicado deste mesmo experimento, foi possível caracterizar, por exames de tomografia computadorizada helicoidal, aumento significativo da radiodensidade hepática, que pode ser explicado pela deposição de glicogênio nos hepatócitos em decorrência ao uso da prednisona (VESCOVI et al., 2009). Essa informação vai ao encontro dos resultados obtidos em um relato de caso (TSUJIMOTO et al., 2006) no qual se pode confirmar em pacientes humanos a associação do aumento da radiodensidade hepática com a deposição de glicogênio por análise imunohistoquímica pelo ácido peróxido Schiffer e também em estudo experimental em gatos (SANTOS et al., 2008) no qual a deposição de glicogênio hepático secundário ao uso de corticosteróide foi observada nos exames histopatológicos.

OZER et al. (2010) citam que ainda existe uma falha em identificar lesões hepáticas induzidas por drogas de forma geral, e este autor reforça a importância do acompanhamento bioquímico sérico dos pacientes caninos submetidos a terapia com corticóides. De acordo com RAMAIAH (2007), os exames tradicionais utilizados neste experimento devem ser rotineiramente empregados para identificar dano hepático em estudos toxicológicos.

### **3.6. CONCLUSÕES**

Nas condições deste estudo experimental pode-se concluir por análise bioquímica hepática que houve indução de lesão hepática importante com uso de prednisona na dose de 2mg/kg de peso, por via oral, a cada 24 horas, durante 30 dias. É de grande importância o acompanhamento dos pacientes submetidos à corticoterapia por exames bioquímicos séricos, para que seja possível o diagnóstico precoce de alterações hepáticas secundárias ao uso desta medicação, visto que os sinais clínicos da hepatopatia esteroideal geralmente não são observados em cães e pelo risco do desenvolvimento de insuficiência hepática em pacientes com hepatotoxicidade aguda.

## REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, G.; GOTTSCHALK, J.; UNGEMACH, F.R. Evidence for ototopical glucocorticoid-induced decrease in hypothalamic-pituitary-adrenal axis response and liver function. **Endocrinology**, v.146, p.3163-3171, 2005. Disponível em: <<http://endo.endojournals.org/cgi/reprint/146/7/3163>>. Acesso em: 6 mar. 2010. doi: 10.1210/en.2005-0080.
- ANDRADE, R.J.; ROBLES, M.; FERNÁNDEZ-CASTANER, A.; LÓPEZ-ORTEGA, S.; LÓPEZ-VEGA, M.C.; LUCENA, M.I. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologists. **World Journal of Gastroenterology**, v.13, n.3 p.329-340, 2007. Disponível em: <<http://www.wjnet.com/1007-9327/13/329.asp>>. Acesso em: 4 mar. 2010.
- ANTI, S.M.A.; GIORGI, R.D.N.; CHAHADE, W.H. Antiinflamatórios hormonais: glicocorticóides. **Einstein**, v.6, n.11 p.159-165, 2008. Disponível em: <<http://apps.einstein.br/REVISTA/arquivos/PDF/923-Einstein%20Suplemento%20v6n1%20pS159-165.pdf>>. Acesso em: 4 mar. 2010.
- COSTA, L.A.V.S; LOPES, B.F.; LANIS, A.B.; OLIVEIRA, D.C.; GIANNOTTI, J.G.; COSTA, F.S. Bone demineralization in the lumbar spine of dogs submitted to prednisone therapy. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, 2010. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2885.2010.01174.x/full>>. Acesso em: 25 abr. 2010. doi: 10.1111/j.1365-2885.2010.01174.x.
- FARIA, C.D.C.; LONGUI, C.A. Aspectos moleculares da sensibilidade aos glicocorticóides. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v.50, n.6 p.983-995, 2006. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302006000600003&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302006000600003&script=sci_arttext&tlng=en)>. Acesso em: 5 mar. 2010. doi: 10.1590/S0004-27302006000600003.

FERNÁNDEZ, M.R.; RIESCO, J.M.; MOREIRA, V.F.; MORENO, A.; SAN ROMÁN, L.; ARRANZ, G.; ÁRBOL, L.R. Toxicidad hepática recurrente secundaria a metilprednisolona intravenosa. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, v.100, n.11, p.720-723, 2008. Disponível em: <<http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v100n11/nota1.pdf>>. Acesso em 5 jan. 2011. doi: 10.4321/S1130-01082008001100010.

GINEL, P.J.; LUCENA, R.; FERNÁNDEZ, M. Duration of increased serum alkaline phosphatase activity in dogs receiving different glucocorticoid doses. **Research in Veterinary Science**, v.72, n.3, p.201-204, 2002. Disponível em: <[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6WWR-463X8WX-5&\\_user=10&\\_coverDate=06/30/2002&\\_rdoc=1&\\_fmt=high&\\_orig=search&\\_origin=search&\\_sort=d&\\_docanchor=&\\_view=c&\\_searchStrId=1600662028&\\_rerunOrigin=scholar.google&\\_acct=C000050221&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=10&md5=741d287196da5c340d0a91116d094b61&searchtype=a](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WWR-463X8WX-5&_user=10&_coverDate=06/30/2002&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_origin=search&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_searchStrId=1600662028&_rerunOrigin=scholar.google&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=741d287196da5c340d0a91116d094b61&searchtype=a)>. Acesso em 5 jan. 2010. doi: 10.1053/rvsc.2001.0541.

HUANG, H.P.; YANG, H.L.; LIANG, S.L.; LIEN, Y.H.; CHEN, K.Y. Iatrogenic hyperadrenocorticism in 28 dogs. **Journal of Animal Hospital Association**, v.35, n.3, p.200-207, 1999.

LASSEN, E.D. Avaliação laboratorial do fígado. In: BAKER, D.C; CAMPBELL, T.W.; FETTMAN, M.J.; LASSEN, E.D.; REBAR, A.; WEISER, G. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. São Paulo: Roca, 2007. Cap.23, p.335-354.

LONGUI, C.A. Glucocorticoid therapy: minimizing side effects. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.83, p.163-171, 2007.

LOWE, A.D.; CAMPBELLT, K.L.; GRAVEST, T. Glucocorticoid in the cat. **Veterinary Dermatology**, v.19, n.6, p.340-347, 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3164.2008.00717.x/pdf>>. Acesso em: 5 mar. 2010. doi: 10.1111/j.1365-3164.2008.00717.x



OZER, J.; RATNER, M.; SHAW, M.; BAILEY, W.; SCHOMAKER, S. The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity. **Toxicology**, v.245, n.3, p.194-205, 2008. Disponível em:

<[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=MIimg&imagekey=B6TCN-4R8WK2T-2-1&cdi=5175&user=10&pii=S0300483X07007901&origin=search&coverDate=03/20/2008&sk=997549996&view=c&wchp=dGLbVtb-zSkWA&md5=02924d08570232ce88df86ae0d630642&ie=/sdarticle.pdf](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&imagekey=B6TCN-4R8WK2T-2-1&cdi=5175&user=10&pii=S0300483X07007901&origin=search&coverDate=03/20/2008&sk=997549996&view=c&wchp=dGLbVtb-zSkWA&md5=02924d08570232ce88df86ae0d630642&ie=/sdarticle.pdf)>. Acesso em jun. 2010. doi: [10.1016/j.tox.2007.11.021](https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.11.021).

OZER, J.S.; HETTY, R.; KENNA, G.; PALANRA, J.; ZHANG, Y.; LANEYSCHI, A; KOPPIKER, N.; SOUBERBIELE, B.E.; RAMAIAH, S.K. Enhancing the utility of alanine aminotransferase as a reference standard biomarker for drug-induced liver injury. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v.56, n.3, p.237-246, 2010.

Disponível em: <[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=MIimg&imagekey=B6WPT-4XNF6J2-1-1&cdi=6999&user=10&pii=S0273230009002232&origin=search&coverDate=04/30/2010&sk=999439996&view=c&wchp=dGLbVzb-zSkWA&md5=8d135e5af9d352aeb12217b0c2f7adb0&ie=/sdarticle.pdf](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&imagekey=B6WPT-4XNF6J2-1-1&cdi=6999&user=10&pii=S0273230009002232&origin=search&coverDate=04/30/2010&sk=999439996&view=c&wchp=dGLbVzb-zSkWA&md5=8d135e5af9d352aeb12217b0c2f7adb0&ie=/sdarticle.pdf)>. Acesso: 5 jun. 2010. doi: [doi:10.1016/j.yrtph.2009.11.001](https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2009.11.001).

RAJAMOHAN, F.; NELMS, L.; JOSLIN, D.L.; LU, BIN; REAGAN, W.J.; LAWTON, M. cDNA cloning, expression, purification, distribution, and characterization of biologically active canine alanine aminotransferase-1. **Protein Expression and Purification**, v.48, n.1, p.81-89, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16495081/>>. Acesso em: 5 mar. 2010. doi:10.1016/j.physletb.2003.10.07

RAMAIAH, S.K. A toxicologist guide to the diagnostic interpretation of hepatic biochemical parameters. **Food and Chemical Toxicology**, v.42, n.9, p.1551-1557, 2007. Disponível em:

<[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6T6P-4NYJ0Y4-1&\\_user=10&\\_coverDate=09/30/2007&\\_rdoc=1&\\_fmt=high&\\_orig=search&\\_origin=search&\\_sort=d&\\_docanchor=&\\_view=c&\\_searchStrId=1600667250&\\_rerunOrigin=scholar.google&\\_acct=C000050221&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=10&md5=4352d9cca0f13f4d7ed3bb3197dd7201&searchtype=a](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T6P-4NYJ0Y4-1&_user=10&_coverDate=09/30/2007&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_origin=search&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_searchStrId=1600667250&_rerunOrigin=scholar.google&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=4352d9cca0f13f4d7ed3bb3197dd7201&searchtype=a)>. Acesso em: 10 jun. 2010. doi:10.1016/j.fct.2007.06.007.

RICHTER, K. Drug-induced liver diseases. In: NORTH AMERICAN VETERINARY CONFERENCE, 2006, Ithaca, New York. **Proceedings....** Ithaca: NAVC, 2006. Acessado em: 5 mar. 2010. Online. Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2006/SAE/183.asp?LA=1>.

ROMANHOLI, D.J.P.C, SALGADO, L.R. Síndrome de Cushing exógena e retirada de glicocorticóides. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v.57, p.1280-1292, 2007.

SANTOS, W.G; MONTEIRO, J.N.M.; OLIVEIRA, D.C.; BORLINI, D.C.; LOPES, B.F.; LANIS, A.B.; VESCOVI, L.A.; MACHADO, F.M.; FILHO, S.M.; COSTA, F.S. Ultrassonografia quantitativa do fígado em gatos tratados com prednisolona, Alegre, ES, 2008. In: 35º CONBRAVET – CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA, 2008, Rio Grande do Sul. **Anais...IVRA**, 2008. p.160.

SOLTER, P.F.; HOFFMANN, W.E.; CHAMBERS, M.D.; SCHAEFFER, D.J.; KUHLENSCHMIDT. Hepatic total 3-alpha-hydroxy bile-acids concentrations and enzyme-activities in prednisone-treated dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.55, n.8, p.1086-1092, 1994.

TSUJIMOTO, T.; TAKANO, M.; NISHIOFUKU, M.; YOSHIJI, H.; MATSUMURA, Y.; KURIYAMA, S.; UEMURA, M.; OKAMOTO, S.; FUKUI, H. Rapid onset of glycogen storage hepatomegaly in a type-2 diabetic patient after a massive dose of long-acting insulin and large doses of glucose. **Internal Medicine**, v.45, p.469-473, 2006. Disponível em: <<http://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/45/7/469/pdf>>. Acesso em: 5 jun. 2009. doi:10.2169/internalmedicine.45.1548.

VESCOVI, L.A.; JUNIOR, J.R.P.; LOPES, B.F.; COLOMBI-SILVA, V.; LANIS, A.B.; COSTA, F.S. Tomographic evaluation of hepatic density in dogs submitted to prednisone therapy. In: INTERNATIONAL VETERINARY RADIOLOGY ASSOCIATION, 15, 2009, Búzios. **Proceedings...** Búzios: IVRA, 2009. Acessado em: 20 jan. 2011. On line. Disponível em: [http://www.acvr.org/ivra/meetings/previous\\_meetings/ivra\\_abstracts\\_2009.pdf](http://www.acvr.org/ivra/meetings/previous_meetings/ivra_abstracts_2009.pdf)

WEISS, D.J. Laboratory evaluation of liver disease in domestic animals. In: COWELL, R.L. **Veterinary Clinical Pathology Secrets**. Missouri: Elsevier, 2004. Cap.31, p.173-174.

Tabela 1. Valores das médias e desvios padrões dos exames bioquímicos séricos antes e após 30 dias de uso de prednisona, na dose de 2mg/kg, a cada 24 horas e seus respectivos valores de referência.

Parâmetro bioquímico	MO	M1	VR*
ALT	33,38a ± 7,96	70,25b ± 32,07	21-102 UI/L
AST	22,25a ± 7,53	187,62b ± 56,52	23-66 UI/L
FA	23,75a ± 14,77	147,13b ± 130,07	20-156 UI/L
GGT	6,06a ± 6,14	5,22a ± 3,13	1,2-6,4 UI/L
Uréia	41,5a ± 15,56	37,5a ± 5,98	21-59,9 g/dl

\*Valores de referência do laboratório clínico VetLab-ES

Momento inicial, antes do uso da prednisona=M0; momento final, após 30 dias de uso de prednisona=M1; valores de referência.

Letras diferentes na mesma linha indicam diferença estatística (P<0,05).

## **CAPÍTULO 2**

Alterações em hormônios tireoidianos secundárias ao uso de prednisona em cães  
hígidos

Artigo submetido à publicação na Revista Ciência Rural.

## **4. Cap. 2 – Alterações em hormônios tireoidianos secundárias ao uso de prednisona em cães hígidos**

### **4.1. RESUMO**

A prednisona é um glicocorticóide sintético amplamente utilizado na prática clínica, porém importantes efeitos adversos são descritos. Objetivou-se com este estudo avaliar os efeitos do uso dessa medicação sobre os hormônios para avaliação tireoidiana. Para isso foram utilizados oito cães hígidos, adultos, sem distinção de sexo. O experimento foi dividido em dois momentos, sendo o momento inicial antes do uso da prednisona, e o momento seguinte após 30 dias de uso de prednisona na dose de 2mg/kg de peso, a cada 24 horas, por via oral. Foram analisadas as concentrações da tiroxina (T4) total, tiroxina livre por diálise e tirotrofina ou hormônio estimulante da tireóide (TSH) nos dois momentos experimentais. O presente estudo comprovou diminuição com significância estatística da concentração sérica de T4 total e T4 livre por diálise ( $P < 0,05$ ).

**Palavras-chave:** Glicocorticóide, tireóide, distúrbio do metabolismo, canina.

### **4.2. ABSTRACT**

Prednisone is one of the most prescribed glucocorticoid in veterinary medicine, and although it provides many positive effects, it also provides some adverse effects. The aim of this study was to evaluate the hormonal thyroid function effects related to the use of prednisone through serum thyroid hormones analysis. Eight healthy adult dogs, without gender distinction, were utilized for this. The experiment was divided into two moments, the initial moment being prior to the use of prednisone, and the following moment after 30 days of the use of prednisone. The dosage administered was 2mg for each kg, each 12 hours, orally. The serum thyroxine (T4), free thyroxine by dialysis and thyroid stimulation hormone (TSH) was

evaluated in both moments. It was possible to conclude significant decrease for the values of T4, free T4 by dialysis ( $P < 0.05$ ).

**Key-words:** Glucocorticoid, thyroid, metabolism disturbance, canine.

#### 4.3. INTRODUÇÃO

Muitos testes hormonais para diagnóstico de alterações na tireóide estão disponíveis, alguns são relativamente novos, mas nenhum é perfeito (MOONEY, 2008). Para tornar o diagnóstico mais preciso é necessário combinar diferentes métodos de investigação da doença (TORNQUIST, 2004). A análise dos níveis de tiroxina (T4) total deve ser realizada considerando suas limitações (DAMINET, 2006). De forma geral, níveis normais de T4 total indicam animais eutireóides (NEIGER, 2005; SCOOT-MONCRIEFF, 2007). Invariavelmente a concentração desse hormônio está diminuída em animais com hipotireoidismo (MOONEY, 2008), entretanto, a diminuição do T4 não confirma a ocorrência da doença, já que muitos fatores - como medicações e doenças sistêmicas - podem causar a diminuição do mesmo (DAMINET, 1999; KANTROWITZ et al., 2001; GULIKERS & PANCIERA, 2002; BEHREND, 2005; NEIGER, 2005; DAMINET, 2006; SCOOT-MONCRIEFF, 2007; MOONEY, 2008). A concentração de triiodotironina (T3) não tem sido usada em casos suspeitos de hipotireoidismo (GULIKERS & PANCIERA, 2002; TORNQUIST, 2004; NEIGER, 2005), pois apresenta grandes flutuações em animais eutireóides (TORNQUIST, 2004; SCOTT-MONCRIEFF, 2007) e hipotireóides (TORNQUIST, 2004). O T4 livre é a fração metabolicamente ativa do T4 (SCOTT-MONCRIEFF, 2007; MOONEY, 2008) e, teoricamente, reflete melhor a função tireoidiana (DAMINET, 1999; DAMINET, 2006). A determinação do T4 livre por diálise tem sido demonstrada como a forma menos influenciada por fatores não tireoidianos (TORNQUIST, 2004; BEHREND, 2005; NEIGER, 2005; DAMINET, 2006; MOONEY, 2008). O uso do ensaio comercial para dosagem do hormônio estimulante da tireóide (TSH) canino, juntamente com a dosagem do T4 livre por diálise, são os testes de maior relevância na indicação da função tireoidiana (NEIGER, 2005). A ocorrência de aumento do TSH e diminuição do T4 livre por

diálise é uma forte indicação da ocorrência da doença (TORNQUIST, 2004; NEIGER, 2005). Apesar disso, aproximadamente 20 a 30% dos pacientes com hipotireoidismo confirmado possuem níveis normais de TSH (BORETTI & REUSCH, 2004; NEIGER, 2005; DAMINET, 2006; SCOTT-MONCRIEFF, 2007; MOONEY, 2009; MARCO & LARSSON, 2009).

O termo síndrome do doente eutireoidiano (SDE) significa alterações na concentração dos hormônios tireoidianos (HT) sem que haja doença na tireóide, mas uma resposta à doença de base (MCIVER & GORMAN, 1997; KENNETH & BURMAN, 2001). As alterações hormonais nesta síndrome consistem na diminuição de T3 e T4 total, aumento de T3 reverso (rT3), T4 livre normal e a concentração de TSH pode estar normal ou discretamente diminuída (MÖNIG et al., 1999). Esse termo foi utilizado pela primeira vez por Wartofsky e Burman em 1982, continua sendo utilizado, mas tem sido questionado, já que nem sempre animais com alterações sistêmicas e com alteração na concentração de HT, possuem função tireoidiana normal (DAMIANI, 2001).

Pesquisadores da medicina humana tem publicado diversos estudos sobre a influência de medicamentos e substâncias químicas ambientais na homeostase dos HT (BRUCKER-DAVIS, 1998; DEVITO et al., 1999; BOAS et al., 2006; MILLER et al., 2009; ZOELLER, 2009; ZOELLER, 2010), dada a importância das vias moleculares reguladas por esses hormônios, que influenciam no desenvolvimento, balanço energético e metabolismo de inúmeras espécies (MILLER, 2009).

A diminuição da concentração de hormônios tireoidianos também pode ser usada como indicador de prognóstico ruim em diversas enfermidades nos pacientes críticos (SLAG et al., 1981; MCIVER & GORMAN, 1997; MÖNING, 1999; PAPANICOLAOU, 2000; DAMIANI, 2001), mas é difícil diferenciar a diminuição dos hormônios nesses pacientes da diminuição que ocorre na SDE, já que não existe um método clínico ou bioquímico preciso para diferenciá-los (KENNETH, 2001).

Ainda não está elucidado até onde a resposta hormonal em animais com SDE está relacionada a uma resposta adaptativa afim de poupar energia tecidual frente a uma doença sistêmica ou se há realmente dano tecidual levando ao hipotireoidismo (MCIVER & GORMAN, 1997; MÖNING, 1999; PAPANICOLAOU, 2000; DAMIANI, 2001). Então permanece a questão sobre qual o real significado dessas alterações hormonais nas mais diversas situações de enfermidades (DAMIANI, 2001).

Os glicocorticóides (GC) estão entre as drogas mais prescritas na medicina veterinária (LOWE et al., 2008). Devido à presença de receptores para GC na maioria das células, tanto os efeitos desejáveis quanto indesejáveis refletirão em diversos órgãos (BEHREND & KEMPPAINEN, 1997). O aumento dos níveis séricos de corticóide pode ter grande influência sobre a tireóide em vários níveis (DAMINET, 1999; KENNETH, 2001). A patogenia ainda é discutida nas publicações. Na medicina humana sugere-se que a influência dos GC possa ocorrer por inibição direta na secreção de TSH; inibição da 5'-deiodinação, resultando em diminuição da conversão de T4 a T3; alteração da ligação do T4 às proteínas e alteração da transferência de HT do plasma para os tecidos (KENNETH, 2001; GULIKERS & PANCIERA, 2002). As diferenças fisiológicas entre roedores, humanos e cães impossibilitam a extrapolação de uma espécie para outra (CARDOSO et al., 2007) e a magnitude das alterações irá depender do tipo de GC, da dose e via de administração (DAMINET, 1999; KENNETH, 2001; GULIKERS & PANCIERA, 2002).

O metabolismo periférico dos HT possui grande influência sobre a função celular, entretanto essa ainda é uma questão pouco discutida (KELLY, 2000; DAMIANI, 2001) na medicina humana e ainda menos na medicina veterinária.

Todo o T4 circulante é gerado na tireóide, enquanto que a produção de T3 e de rT3 nesse local é muito pequena, comparada à produção periférica – cerca de 85% do T3 são produzidos periféricamente (DAMIANI, 2001). Primeiramente o fígado e depois os rins desempenham importante papel no metabolismo periférico dos HT (DAMIANI, 2001). Vários processos são responsáveis pelo metabolismo periférico, a deiodinação, que é a maior via de metabolização periférica dos HT (KELLY, 2000; DAMIANI, 2001), a conjugação, a deaminação e a descarboxilação (KELLY, 2000).

#### **4.4. MATERIAL E MÉTODOS**

Foram utilizados oito cães com idade precisa desconhecida, com média de peso de 10 kg, sem raça definida, sendo 5 machos e 3 fêmeas, hípidos, vacinados, vermifugados, alimentados com dieta *super premium* (Proplan/Purina® *adult small breed*) em quantidade padronizada, fornecida água *ad libitum* e alojados em canis



individuais, com acesso ao sol por meio de dois passeios diários. Todos os animais ficaram em um período de adaptação de duas semanas anteriormente ao experimento. Nesse período foram feitos testes de triagem para seleção do grupo experimental sendo realizados em todos os animais hemograma e dosagem dos níveis séricos de ALT, AST, FA, GGT, uréia, creatinina, T4 total, T4 livre por diálise e TSH canino, em todos os exames não foram observadas alterações que pudessem interferir no desenvolvimento do trabalho. O experimento foi dividido em dois momentos, sendo o momento inicial (M0) antes do uso da prednisona, e o momento seguinte (M1), após 30 dias de uso do fármaco na dose de 2mg/kg de peso, a cada 24 horas, por via oral. Em cada momento experimental foram coletadas amostras de sangue periférico para dosagem sérica em triplicata das concentrações hormonais de T4 total, T4 livre por diálise e TSH canino, no laboratório BET, utilizando-se *kits* comerciais específicos e empregando-se a metodologia de radioimunoensaio. Este estudo foi do tipo pareado para duas populações dependentes, sendo as variáveis mensuradas nos momentos M0 e M1. Para a análise estatística das variáveis utilizou-se o teste T pareado para duas médias, ao nível de 5% de significância.

#### 4.5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

À análise dos resultados bioquímicos observou-se que os valores médios de T4 total e T4 livre por diálise entre os momentos experimentais diferem entre si (Tabela 1). Houve diminuição com significância estatística da concentração do T4 total entre o M0 ( $11,36a \pm 4,55$ ) e M1 ( $6,97b \pm 0,41$ ) e do T4 livre por diálise entre M0 ( $4,25a \pm 1,72$ ) e M1 ( $0,4b \pm 0,66$ ). Com relação ao TSH, houve diminuição dos valores médios, entretanto não houve significância estatística ( $P < 0.05$ ).

A diminuição da concentração do T4 total invariavelmente ocorre em animais com hipotireoidismo (MOONEY, 2008), entretanto a diminuição desse hormônio não confirma a ocorrência da doença, já que muitos fatores, inclusive o uso de glicocorticóides, podem causar a diminuição do mesmo (KANTROWITZ et al., 2001; BEHREND, 2005; NEIGER, 2005; DAMINET, 2006; MOONEY, 2008).

O T4 livre é a fração metabolicamente ativa do T4 (SCOTT-MONCRIEFF, 2007; MOONEY, 2008) e, teoricamente, reflete melhor a função tireoidiana (DAMINET, 2006). A avaliação do T4 livre por diálise, que foi o método utilizado

neste experimento, tem demonstrado que é bem menos influenciado por fatores não tireoidianos do que o T4 livre de fase única (TORNQUIST, 2004; BEHREND, 2005; NEIGER, 2005; DAMINET, 2006; MOONEY, 2008). Apesar de ter havido diminuição com significância estatística no T4 livre por diálise, não pode ser inferido se houve hipotireoidismo, já que não houve aumento significativo do TSH.

A diminuição do hormônio tireoidiano circulante no hipotireoidismo, diminui o *feedback* negativo na hipófise e, como consequência, há aumento do TSH (TORNQUIST, 2004; DAMINET, 2006; MOONEY, 2008). Entretanto, aproximadamente 20 a 30% dos pacientes com hipotireoidismo confirmado possuem níveis normais de TSH (BORET & REUSCH, 2004; NEIGER, 2005; DAMINET, 2006; SCOTT-MONCRIEFF, 2007; MOONEY, 2008; MARCO e LARSSON, 2009). Em estudo feito com amostras de soro de 65 cães, todos os cães eutireoideos tiveram valor de TSH canino abaixo do limite superior de referência; em todos os cães com TSH acima do limite superior foram confirmados hipotireoidismo, por teste de estimulação com TSH, indicando especificidade de 100%. Entretanto, nem todos os cães com hipotireoidismo apresentaram valores maiores que os de referência, o que indicou sensibilidade de 60% (BORET & REUSCH, 2004).

A falha no aumento do TSH, frente à diminuição do T4 total e T4 livre por diálise pode indicar uma disfunção na função pituitária em realizar o *feedback* (GULIKERS & PANCIERA, 2002). Em humanos é relatado que em 50% dos casos de síndrome eutireoideo, o TSH estará normal; em 30% discretamente reduzido e intensamente diminuído em 7%, especialmente em pacientes em uso de glicocorticóides (DAMIANI, 2001). Nessa espécie sabe-se que um dos efeitos dos glicocorticóides é a supressão da secreção de TSH (CARVALHO, 2006). Neste estudo não houve alteração significativa do TSH, fato que pode estar relacionado à ocorrência de uma resposta adaptativa frente a corticoterapia por inibição da secreção do TSH.

Na maior parte das publicações na medicina veterinária que relacionam a influência dos GC sobre os hormônios tireoidianos, os autores avaliaram apenas os hormônios tireoidianos T3, rT3, T4 total e T4 livre por fase única e não avaliaram T4 livre por diálise (KEMPPAINEN, 1983; WOLTZ, 1983; TORRES et al., 1991; KAPTEIN, 1992; MOORE et al., 1993). Em trabalho publicado por Daminet et al. (1999), foi dosado TSH, T4 total e T4 livre por diálise em cães em uso de prednisona, via oral, a cada 12 horas, durante 3 semanas e a dose de administração

variou de 1,2 a 2,0 mg/kg de peso e encontrou resultados que corroboram os deste estudo, com significativa diminuição do T4 total e T4 livre por diálise e sem significancia estatística na avaliação do TSH.

#### 4.6. CONCLUSÕES

Nas condições deste estudo experimental pode-se concluir por meio de análises séricas hormonais que o uso da prednisona em dose terapêutica, por via oral, durante 30 dias provocou diminuição significativa nos hormônios T4 total e T4 livre por diálise e indicou a possibilidade de alteração na função tireoidiana por supressão da secreção do TSH. Devido a grande importância das vias moleculares reguladas por esses hormônios, o histórico da administração de glicocorticóides deve sempre ser investigado na avaliação da função tireoidiana de pacientes com suspeita de hipotireoidismo.

#### 4.7. REFERÊNCIAS

BEHREND, E.N.; KEMPPAINEN, R.J. Glucocorticoid therapy, pharmacology, indications, and complications. **The Veterinary Clinics of North America**, v.27, p.187-213, 1997.

BEHREND, E. N. Diagnosis of canine hypothyroidism: case-based approach. In: NORTH AMERICAN VETERINARY CONFERENCE, 2005, Florida. **Proceedings...**Florida: NAVC, 2005. p.309-311. Acessado em: 6 mar. 2010. Online. Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/119.pdf?LA=1>

BOAS, M.; FELDT-RASMUSSEN, U.; SKAKKEBAEK, N.E.; MAIN, K.M. Environmental chemicals and thyroid function. **European Journal of Endocrinology**, v.154, n.5 p.599-611, 2006. Disponível em: <<http://www.eje-online.org/cgi/content/abstract/154/5/599>>. Acesso em: 6 jan. 2011. doi: 10.1530/eje.1.02128.

BORETTI, F.S.; REUSCH, C.E. Endogenous TSH in the diagnosis of hypothyroidism in dogs. **Schweiz Archive Tierheilkd**, v.146, n.4 p.183-188, 2004.

BRUCKER-DAVIS, F. Effects of environmental synthetic chemicals on thyroid function. **Thyroid**, v.8, n.9, p.827-856, 1998. Disponível em: <<http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/thy.1998.8.827>>. Acesso em: 6 jan. 2011. doi: 10.1089/thy.1998.8.827.

CARDOSO, M.J.L.; ZACARIAS, A.J.; OLIVEIRA, R.R.; MACIÉSKI, E.S. Papel dos fármacos na função tireoidiana em cães. **Clínica Veterinária**, v.12, p.68-76, 2007.

CARVALHO, C.A. Doenças da tireóide: avaliação do hormônio tireoestimulante (TSH). **Revista da Associação Brasileira de Medicina**, v.52, n.4 p.187-201, 2006. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302006000400013&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302006000400013&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 19 fev. 2011. doi: 10.1590/S0104-42302006000400013.

DAMIANI, D.; DAMIANI, D. Síndrome do doente eutireoidiano. **Revista Brasileira de Medicina**, v.41, n.1, p.16-22, 2001. Disponível em: <[http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=2883](http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=2883)>. Acesso em 4 jan. 2001.

DAMINET, S.; PARADIS, M.; REFSAL, K.R.; PRICE, C.; Short term influence of prednisone and phenobarbital on thyroid function in euthyroid dogs. **Canadian Veterinary Journal**, v.40, n.6, p.411-415, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1539734/pdf/canvetj00139-0045.pdf>>. Acesso em: 6 jan. 2011.

DAMINET, S. Diagnosis of canine hypothyroidism. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY CONGRESS, 31., 2006, Prage. **Proceedings...** Prage: WSAVA, 2006. Acessado em: 15 set. 2009. Online. Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture9/Daminet3.pdf?LA=1>.

DEVITO, M.; BIEGEL, L.; BROUWER, A.; BROWN, S.; BRUCKER-DAVIS, F.; CHEEK, A.O. Screening methods for thyroid hormone disruptors. **Environmental Health Perspectives**, v. 107, p.407-415, 1999.

GULIKERS, K.P.; PANCIERA. Influence of various medications on canine thyroid function. **Vet Learn**, v.24, n.7, p.511-522, 2002. Disponível em: <[http://www.vetlearn.com/Portals/0/Media/PublicationsArticle/PV\\_24\\_07\\_511.pdf](http://www.vetlearn.com/Portals/0/Media/PublicationsArticle/PV_24_07_511.pdf)>. Acesso em: 6 jan. 2011.

KANTROWITZ, L. B.; PETERSON, M. E.; MELIÁN, C.; NICHOLS, R. Serum total thyroxine, total triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations in dogs with nonthyroidal disease. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.219, n.6, p.765-769, 2001. Disponível em: <<http://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/javma.2001.219.765>>. Acesso em: 5 mar. 2010. doi: 10.2460/javma.2001.219.765

KAPTEIN, E.M.; MOORE, G.E.; FERGUSON, D.C.; HOENING, D.C. Effect of prednisone on thyroxine and 3,5,3' triiodothyronine metabolism in normal dogs. **Endocrinology**, v.130, n.3, p.1669-1679, 1992. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1537315>>. Acesso em: 6 jan. 2011. doi:10.1210/en.130.3.1669.

KELLY, G. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. **Alternative Medicine Review**, v.5, n.4, p.306-333, 2000. Disponível em: <<http://www.thorne.com/altmedrev/.fulltext/5/4/306.pdf>>. Acesso em 7 jan. 2011.

KEMPPAINEN, R.J.; THOMPSON, F.N.; LORENZ, M.D.; MUNNELL, J.F.; CHAKRABORTY, P.K. Effects of prednisone on thyroid and gonadal endocrine function in dogs. **Journal of Endocrinology**, v.96, p.293, 1983. Disponível em: <<http://joe.endocrinology-journals.org/cgi/reprint/96/2/293>>. Acesso em: 6 jan. 2011. doi: 10.1677/joe.0.09660293.

KENNETH, D.B.; WARTOFSKY, L. Thyroid function in the intensive care unit setting. **Critical Care Clinics**, v.17, n.1, p.43-57, 2001. Disponível em: [http://www.criticalcare.theclinics.com/article/S0749-0704\(05\)70151-2](http://www.criticalcare.theclinics.com/article/S0749-0704(05)70151-2). Acesso em: 4 jan. 2011. doi:10.1210/en.130.3.1669.

LOWE, A.D.; CAMPBELLT, K.L.; GRAVEST, T. Glucocorticoid in the cat. **Veterinary Dermatology**, v.19, n.6 p.340-347, 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3164.2008.00717.x/pdf>>. Acesso em 5 mar. 2010. doi: 10.1111/j.1365-3164.2008.00717.x.

MARCO, V.; LARSSON, C. E. Hipotireoidismo na espécie canina: avaliação da ultrassonografia cervical como metodologia diagnostica. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.43, v.6 p.30-36, 2009. Disponível em: < <http://www.revistasusp.sibi.usp.br/pdf/bjvras/v43n6/06.pdf>>. Acesso em: 5 mar. 2010.

MCIVER, B; GORMAN,C.A. Euthyroid sick syndrome: an overview. **Thyroid**, v.7, n.1, p.125-132, 1997. Disponível em: <<http://www.liebertonline.com/doi/pdf/10.1089/thy.1997.7.125>>. Acesso em 4 jan. 2011. doi: 10.1089/thy.1997.7.125.

MILLER, M.D.; CROFTON, K.M.; RICE, D.; ZOELLER, T. Thyroid-disrupting chemicals: interpreting upstream biomarkers of adverse outcomes. **Environmental Health Perspectives**, 2009, v.117, n.7 p.1033-1041. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2717126/?tool=pubmed>>. Acesso em: 4 jan. 2011. doi: 10.1289/ehp.0800247.

MÖNIG, H.; ARENDT, T.; MEYER, M.; KLOEHM, S.; BEWIG, B. Activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in response to septic ou non-septic diseases – implications for the euthyroid sick syndrome. **Intensive Care Medicine**, 1999, v.25, p.1402-1406. Disponível em: <<http://www.springerlink.com/content/1r78meh6dl03a9j1/>>. Acesso: 4 jan. 2011. doi: 10.1007/s001340051088.

MOONEY, C. T. Interpreting tests for thyroid disorders. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY CONGRESS, 33., 2008, Irland. **Proceedings...** Irlanda: WSAVC, 2008. Acessado em: 15 set. 2009. Online. Disponível em: <[www.ivis.org/proceedings/wsava/2008/lecture16/117.pdf?LA=1](http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2008/lecture16/117.pdf?LA=1)>.

MOORE, G.E.; FERGUSON, D.C.; HOENIG, M. Effects of oral administration of anti-inflammatory doses of prednisone on thyroid hormone response to thyrotropin-releasing hormone and thyrotopin in clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.54, n.1, p.130-135, 1993.

NIGER, R. Canine hypothyroidism. In: CONGRESSO NAZIONALE MULTISALA, 50., 2005, Rimini, Italia. **Proceedings...** Rimini: CNM, 2005. Acessado em: 15 set. 2009. Online. Disponível em: [http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2005/Neiger2\\_en.pdf?LA=1](http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2005/Neiger2_en.pdf?LA=1).

PAPANICOLAOU, D.A. Euthyroid sick syndrome and the role of cytokines. **Reviews in endocrine & metabolic disorders**, v.1, p.43-48, 2000 Disponível em: <<http://www.springerlink.com/content/un162q46l4122157/>>. Acesso em: 4 jan. 2011. doi: 10.1023/A:100060303031.

SCOOT-MONCRIEFF, J. C. Diagnosis of hypothyroidism. What's new? In: NORTH AMERICAN VETERINARY CONFERENCE, 2007, Nova Iorque. **Proceedings...** Nova Iorque: NAVC, 2007. Acessado em: 5 abr. 2009. Online. Disponível em: <http://www.iknowledgenow.com/search.cfm?keywordlist=+Canine%20Hypoadrenocorticism%20What%E2%80%99s%20New&searchtype=all&searchTitle=1&startmonth=1&startday=1&startyear=2006&endmonth=2&endday=1&endyear=2007&publicationid=59&searchmode=Search>.

SLAG, M.F.; MORLEY, J.E.; ELSON, M.K.; CROWSON, T.W.; NUTTAL, F.Q.; SHAFER, R.B. Hypothyroxinemia in critically patients as a predictor of high mortality. **The Journal of the American Medical Association**, v.245, n.1, p.43-45, 1981. Disponível em: <<http://jama.ama-assn.org/content/245/1/43.short>>. Acesso em: 4 jan. 2011. doi: 10.1001.

TORNQUIST, S. Endocrine System. In: COWELL, R. L. **Veterinary Clinical Pathology Secrets**. Missouri: Elsevier, 2004. p.223-225.

TORRES, S.; MCKEEVER, P.J.; JOHNSTON, S.D. Effects of oral administration of prednisone on thyroid function in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.52, p.416-421, 1991.



VESCOVI, L.A.; JUNIOR,, J.R.P.; LOPES, B.F.; COLOMBI-SILVA, V.; LANIS, A.B.; COSTA, F.S. Tomographic evaluation of hepatic density in dogs submitted to prednisone therapy. In: INTERNATIONAL VETERINARY RADIOLOGY ASSOCIATION,15, 2009, Búzios. **Proceedings...**Búzios: IVRA, 2009. Acessado em: 20 jan. 2011. On line. Disponível em: [http://www.acvr.org/ivra/meetings/previous\\_meetings/ivra\\_abstracts\\_2009.pdf](http://www.acvr.org/ivra/meetings/previous_meetings/ivra_abstracts_2009.pdf)

WOLTZ, H.H.; THOMPSON, F.N.; KEMPPAINEN, R.J.; MUNNELL, J.F.; LORENZ, M.D. Effect os prednisone on thyroid gland morphology and plasma thyroxine and triiodothyronine concentrations in the dog. **American Journal of Veterinary Research**, v.44, n.11, p.2000-2003, 1983.

ZOELLER, T.R. Environmental chemicals targeting thyroid. **Hormones**, 2010, v.9. p.28-40. Disponível em: <[http://hormones.gr/preview.php?c\\_id=540](http://hormones.gr/preview.php?c_id=540)>. Acesso em: 5 jan. 2011.

ZOELLER, T.R. Thyroid-disrupting chemicals: interpreting usdtream biomarkers os adverse outcomes. **Environment Health Perspectoves**, v.117, n.7, p.1033-1041, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2717126/>>. Acesso em 4 jan. 2011. doi: 10.1033/ehp.0800247.

Tabela 1. Valores das médias e desvios padrões das concentrações séricas hormonais de cães adultos antes e após 30 dias de uso de prednisona, na dose de 2mg/kg, a cada 24 horas.

Hormônio	M0	M1	P
T4 total	11,36a ± 4,55	6,97b ± 0,41	<0,05
T4 livre por diálise	4,25a ± 1,72	0,4b ± 0,66	<0,0001
TSH	0,097 ± 0,08	0,066 ± 0,03	=0,204

Momento inicial, antes do uso da predinisona=M0; momento final, após 30 dias de uso de prednisona=M1; valores de referência.

Letras diferentes na mesma linha indicam diferença estatística (P<0,05).

## 5. CONCLUSÕES GERAIS

Nas condições deste estudo experimental pode-se concluir, por meio da análise bioquímica sérica, que houve indução de lesão hepática importante e, por meio das análises hormonais, que houve diminuição significativa nos hormônios T4 total e T4 livre por diálise em cães em uso de prednisona em dose terapêutica, por via oral, durante 30 dias. É de grande importância o conhecimento das possíveis alterações para adequado monitoramento laboratorial em pacientes em uso de prednisona, a fim de que sejam minimizados os efeitos colaterais dessa medicação.

## 6. REFERÊNCIAS

ABRAHAM, G.; GOTTSCHALK, J.; UNGEMACH, F.R. Evidence for ototopical glucocorticoid-induced decrease in hypothalamic-pituitary-adrenal axis response and liver function. **Endocrinology**, v.146, p.3163-3171, 2005. Disponível em: <<http://endo.endojournals.org/cgi/reprint/146/7/3163>>. Acesso em: 6 mar. 2010. doi: 10.1210/en.2005-0080.

ANDRADE, R.J.; ROBLES, M.; FERNÁNDEZ-CASTANER, A.; LÓPEZ-ORTEGA, S.; LÓPEZ-VEGA, M.C.; LUCENA, M.I. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologists. **World Journal of Gastroenterology**, v.13, n.3 p.329-340, 2007. Disponível em: <<http://www.wjnet.com/1007-9327/13/329.asp>>. Acesso em: 4 mar. 2010.

ANTI, S.M.A.; GIORGI, R.D.N.; CHAHADE, W.H. Antiinflamatórios hormonais: glicocorticóides. **Einstein**, v.6, n.11 p.159-165, 2008. Disponível em: <<http://apps.einstein.br/REVISTA/arquivos/PDF/923-Einstein%20Suplemento%20v6n1%20pS159-165.pdf>>. Acesso em: 4 mar. 2010.

COSTA, L.A.V.S; LOPES, B.F.; LANIS, A.B.; OLIVEIRA, D.C.; GIANNOTTI, J.G.; COSTA, F.S. Bone demineralization in the lumbar spine of dogs submitted to prednisone therapy. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, 2010. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2885.2010.01174.x/full>>. Acesso em: 25 abr. 2010. doi: 10.1111/j.1365-2885.2010.01174.x.

BEHREND, E.N.; KEMPPAINEN, R.J. Glucocorticoid therapy, pharmacology, indications, and complications. **The Veterinary Clinics of North America**, v.27, p.187-213, 1997. Disponível em: <<http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/119.pdf?LA=1>>. Acesso em: 6 mar. 2010.

BEHREND, E. N. Diagnosis of canine hypothyroidism: case-based approach. In: NORTH AMERICAN VETERINARY CONFERENCE, 2005, Florida. **Proceedings...**Florida: NAVC, 2005. p.309-311. Acessado em: 6 mar. 2010. Online. Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/119.pdf?LA=1>

BICHSEL, P.; JACOBS, G; OLIVER, J. E. Neurological manifestations associated with hypothyroidism in four dogs. **Journal of american veterinary medical association**, v.192, p.1745-1747, 1998.

BOAS, M.; FELDT-RASMUSSEN, U.; SKAKKEBAEK, N.E.; MAIN, K.M. Environmental chemicals and thyroid function. **European Journal of Endocrinology**, v.154, n.5 p.599-611. Disponível em: <<http://www.eje-online.org/cgi/content/abstract/154/5/599>>. Acesso em: 6 jan. 2011. doi: 10.1530/eje.1.02128.

BORETTI, F.S.; REUSCH, C.E. Endogenous TSH in the diagnosis of hypothyroidism in dogs. **Schweiz Archive Tierheilkd**, v.146, n.4 p.183-188, 2004.

BRAUND, K. G. **Endogenous metabolic disorders. International veterinary information service**. Nova Iorque, 2003. Acessado em: 15 set. 2009. Online. Disponível em: [http://www.ivis.org/advances/Vite/braund21/chapter\\_frm.asp?LA=1](http://www.ivis.org/advances/Vite/braund21/chapter_frm.asp?LA=1).

BRUCKER-DAVIS, F. Effects of environmental synthetic chemicals on thyroid function. **Thyroid**, 1998, v.8, n.9, p.827-856. Disponível em: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/thy.1998.8.827>>. Acesso em: 6 jan. 2011. doi: 10.1089/thy.1998.8.827.

CARDOSO, M.J.L; ZACARIAS, A.J.; OLIVEIRA, R.R.; MACIÉSKI, E.S. Papel dos fármacos na função tireoidiana em cães. **Clínica Veterinária**, v.12, p.68-76, 2007.

CARVALHO, C.A. Doenças da tireóide: avaliação do hormônio tireoestimulante (TSH). **Revista da Associação Brasileira de Medicina**, v.52, n.4 p.187-201, 2006. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302006000400013&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302006000400013&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 19 fev. 2011. doi: 10.1590/S0104-42302006000400013.

DAMIANI, D.; DAMIANI, D. Síndrome do doente eutireoidiano. **Revista Brasileira de Medicina**, v.41, n.1, p.16-22, 2001. Disponível em: [http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=2883](http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=2883). Acesso em 4 jan. 2001.

DAMINET, S.; PARADIS, M.; REFSAL, K.R.; PRICE, C.; Short term influence of prednisone and phenobarbital on thyroid function in euthyroid dogs. **Canadian Veterinary Journal**, v.40, n.6, p.411-415, 1999. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1539734/pdf/canvetj00139-0045.pdf>>. Acesso em: 6 jan. 2011.

DAMINET, S. Diagnosis of canine hypothyroidism. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY CONGRESS, 31., 2006, Prage. **Proceedings...** Prage: WSAVA, 2006. Acessado em: 15 set. 2009. Online. Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture9/Daminet3.pdf?LA=1>.

DEVITO, M.; BIEGEL, L.; BROUWER, A.; BROWN, S.; BRUCKER-DAVIS, F.; CHEEK, A.O. Screening methods for thyroid hormone disruptors. **Environmental Health Perspectives**, v. 107, p.407-415, 1999.

GULIKERS, K.P.; PANCIERA. Influence of various medications on canine thyroid function. **Vet Learn**, v.24, n.7, p.511-522, 2002. Disponível em: <[http://www.vetlearn.com/Portals/0/Media/PublicationsArticle/PV\\_24\\_07\\_511.pdf](http://www.vetlearn.com/Portals/0/Media/PublicationsArticle/PV_24_07_511.pdf)>.

Acesso em: 6 jan. 2011.

DIXON, R. M.; CERT, V. R.; REID, S. W. J.; MOONEY, C. T.; DECVIN, C. A. Epidemiological, clinical, haematoloical and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. **The veterinary record**, v.145, p. 487, 1999.

FARIA, C.D.C.; LONGUI, C.A. Aspectos moleculares da sensibilidade aos glicocorticóides. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v.50, n.6 p.983-995, 2006. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302006000600003&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302006000600003&script=sci_arttext&tlng=en)>. Acesso em: 5 mar. 2010. doi: 10.1590/S0004-27302006000600003.

FERNÁNDEZ, M.R.; RIESCO, J.M.; MOREIRA, V.F.; MORENO, A.; SAN ROMÁN, L.; ARRANZ, G.; ÁRBOL, L.R. Toxicidad hepática recurrente secundaria a metilprednisolona intravenosa. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, v.100, n.11, p.720-723, 2008. Disponível em: <<http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v100n11/nota1.pdf>>. Acesso em 5 jan. 2011. doi: 10.4321/S1130-01082008001100010.

GINEL, P.J.; LUCENA, R.; FERNÁNDEZ, M. Duration of increased serum alkaline phosphatase activity in dogs receiving different glucocorticoid doses. **Research in Veterinary Science**, v.72, n.3, p.201-204, 2002. Disponível em: <[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6WWR-463X8WX-5&\\_user=10&\\_coverDate=06/30/2002&\\_rdoc=1&\\_fmt=high&\\_orig=search&\\_origin=search&\\_sort=d&\\_docanchor=&\\_view=c&\\_searchStrId=1600662028&\\_rerunOrigin=scholar.google&\\_acct=C000050221&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=10&md5=741d287196da5c340d0a91116d094b61&searchtype=a](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WWR-463X8WX-5&_user=10&_coverDate=06/30/2002&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_origin=search&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_searchStrId=1600662028&_rerunOrigin=scholar.google&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=741d287196da5c340d0a91116d094b61&searchtype=a)>. Acesso em 5 jan. 2010. doi: 10.1053/rvsc.2001.0541.

HUANG, H.P.; YANG, H.L.; LIANG, S.L.; LIEN, Y.H.; CHEN, K.Y. Iatrogenic hyperadrenocorticism in 28 dogs. **Journal of Animal Hospital Association**, v.35, n.3, p.200-207, 1999.

KANTROWITZ, L. B.; PETERSON, M. E.; MELIÁN, C.; NICHOLS, R. Serum total thyroxine, total triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations in dogs with nonthyroidal disease. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.219, n.6, p.765-769, 2001. Disponível em: <<http://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/javma.2001.219.765>>. Acesso em: 5 mar. 2010. doi: 10.2460/javma.2001.219.765

KAPTEIN, E.M.; MOORE, G.E.; FERGUSON, D.C.; HOENING, D.C. Effect of prednisone on thyroxine and 3,5,3' triiodothyronine metabolism in normal dogs. **Endocrinology**, v.130, n.3, p.1669-1679, 1992. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1537315>>. Acesso em: 6 jan. 2011. doi:10.1210/en.130.3.1669.

KELLY, G. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. **Alternative Medicine Review**, v.5, n.4, p.306-333. Disponível em: <<http://www.thorne.com/altmedrev/.fulltext/5/4/306.pdf>>. Acesso em 7 jan. 2011.

KEMPPAINEN, R.J.; THOMPSON, F.N.; LORENZ, M.D.; MUNNELL, J.F.; CHAKRABORTY, P.K. Effects of prednisone on thyroid and gonadal endocrine function in dogs. **Journal of Endocrinology**, v.96, p.293, 1983. Disponível em: <<http://joe.endocrinology-journals.org/cgi/reprint/96/2/293>>. Acesso em: 6 jan. 2011. doi: 10.1677/joe.0.09660293.

KENNETH, D.B.; WARTOFSKY, L. Thyroid function in the intensive care unit setting. **Critical Care Clinics**, v.17, n.1, p.43-57, 2001. Disponível em: [http://www.criticalcare.theclinics.com/article/S0749-0704\(05\)70151-2](http://www.criticalcare.theclinics.com/article/S0749-0704(05)70151-2). Acesso em: 4 jan. 2011. doi:10.1210/en.130.3.1669.

LASSEN, E.D. Avaliação laboratorial do fígado. In: BAKER, D.C; CAMPBELL, T.W.; FETTMAN, M.J.; LASSEN, E.D.; REBAR, A.; WEISER, G. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. São Paulo: Roca, 2007. Cap.23, p.335-354.

LONGUI, C.A. Glucocorticoid therapy: minimizing side effects. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.83, p.163-171, 2007.

LOWE, A.D.; CAMPBELLT, K.L.; GRAVEST, T. Glucocorticoid in the cat. **Veterinary Dermatology**, v.19, n.6, p.340-347, 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3164.2008.00717.x/pdf>>. Acesso em: 5 mar. 2010. doi: 10.1111/j.1365-3164.2008.00717.x

MARCO, V.; LARSSON, C. E. Hipotireoidismo na espécie canina: avaliação da ultrassonografia cervical como metodologia diagnostica. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.43, v.6 p.30-36, 2009. Disponível em: < <http://www.revistasusp.sibi.usp.br/pdf/bjvras/v43n6/06.pdf>>. Acesso em: 5 mar. 2010.

MCIVER, B; GORMAN,C.A. Euthyroid sick syndrome: an overview. **Thyroid**, v.7, n.1, 1997, p.125-132. Disponível em: <<http://www.liebertonline.com/doi/pdf/10.1089/thy.1997.7.125>>. Acesso em 4 jan. 2011. doi: 10.1089/thy.1997.7.125.

MILLER, M.D.; CROFTON, K.M.; RICE, D.; ZOELLER, T. Thyroid-disrupting chemicals: interpreting upstream biomarkers of adverse outcomes. **Environmental Health Perspectives**, 2009, v.117, n.7 p.1033-1041. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2717126/?tool=pubmed>>. Acesso em: 4 jan. 2011. doi: 10.1289/ehp.0800247.

MÖNIG, H.; ARENDT, T.; MEYER,M.; KLOEHM, S.; BEWIG,B. Activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in response to septic ou non-septic diseases – implications for the euthyroid sick syndrome. **Intensive Care Medicine**, 1999, v.25, p.1402-1406. Disponível em: <<http://www.springerlink.com/content/1r78meh6dl03a9j1/>>. Acesso: 4 jan. 2011. doi: 10.1007/s001340051088.

MOONEY, C. T. Interpreting tests for thyroid disorders. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY CONGRESS, 33., 2008, Irland. **Proceedings...** Irlanda: WSAVC, 2008. Acessado em: 15 set. 2009. Online. Disponível em: <[www.ivis.org/proceedings/wsava/2008/lecture16/117.pdf?LA=1](http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2008/lecture16/117.pdf?LA=1)>.

MOORE, G.E.; FERGUSON, D.C.; HOENIG, M. Effects of oral administration of anti-inflammatory doses of prednisone on thyroid hormone response to thyrotropin-releasing hormone and thyrotopin in clinically normal dogs.

NELSON, Q. W. Advances in clinical ensocrinology. In: INTERNATIONAL VETERINARY INFORMATION SERVICE, 2006, Nova Iorque. Acessado em 16 set. 2009. Online Disponível em: <<http://www.ivis.org/calendar/event.asp?eventid=3410>>.



NELSON, R. W.; IHLE, S. L.; FELDMAN E. C., BOTTOMS, G. D. Serum free thyroxine concentration in healthy dogs, dogs with hypothyroidism, and euthyroid dogs with concurrent illness. **Journal of American veterinary medical association**, v.198, p. 1401-1407, 1991.

NIGER, R. Canine hypothyroidism. In: CONGRESSO NAZIONALE MULTISALA, 50., 2005, Rimini, Italia. **Proceedings**...Rimini: CNM, 2005. Acessado em: 15 set. 2009.

Online. Disponível em:  
[http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2005/Neiger2\\_en.pdf?LA=1](http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2005/Neiger2_en.pdf?LA=1).

OZER, J.; RATNER, M.; SHAW, M.; BAILEY, W.; SCHOMAKER, S. The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity. **Toxicology**, v.245, n.3, p.194-205, 2008.

Disponível em:  
[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=MIimg&\\_imagekey=B6TCN-4R8WK2T-2-1&\\_cdi=5175&\\_user=10&\\_pii=S0300483X07007901&\\_origin=search&\\_coverDate=03/20/2008&\\_sk=997549996&\\_view=c&\\_wchp=dGLbVtb-zSkWA&md5=02924d08570232ce88df86ae0d630642&ie=/sdarticle.pdf](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6TCN-4R8WK2T-2-1&_cdi=5175&_user=10&_pii=S0300483X07007901&_origin=search&_coverDate=03/20/2008&_sk=997549996&_view=c&_wchp=dGLbVtb-zSkWA&md5=02924d08570232ce88df86ae0d630642&ie=/sdarticle.pdf)>. Acesso em jun. 2010. doi: [10.1016/j.tox.2007.11.021](https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.11.021).

OZER, J.S.; HETTY, R.; KENNA, G.; PALANRA, J.; ZHANG, Y.; LANEYSCHI, A; KOPPIKER, N.; SOUBERBIELE, B.E.; RAMAIAH, S.K. Enhancing the utility os alanine aminotransferase as a reference standard biomarker for drug-induced liver injury. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v.56, n.3, p.237-246, 2010.

Disponível em:  
[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=MIimg&\\_imagekey=B6WPT-4XNF6J2-1-1&\\_cdi=6999&\\_user=10&\\_pii=S0273230009002232&\\_origin=search&\\_coverDate=04/30/2010&\\_sk=999439996&\\_view=c&\\_wchp=dGLbVzb-zSkWA&md5=8d135e5af9d352aeb12217b0c2f7adb0&ie=/sdarticle.pdf](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6WPT-4XNF6J2-1-1&_cdi=6999&_user=10&_pii=S0273230009002232&_origin=search&_coverDate=04/30/2010&_sk=999439996&_view=c&_wchp=dGLbVzb-zSkWA&md5=8d135e5af9d352aeb12217b0c2f7adb0&ie=/sdarticle.pdf)>. Acesso: 5 jun. 2010. doi: [doi:10.1016/j.yrtph.2009.11.001](https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2009.11.001).

PANCIERA, D. L. Hypothyroidism in dogs: 66 cases. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.204, p. 761-767, 1994.

PAPANICOLAOU, D.A. Euthyroid sick syndrome and the role of cytokines. **Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders**, v.1, p.43-48, 2000. Disponível em: <<http://www.springerlink.com/content/un162q46l4122157/>>. Acesso em: 4 jan. 2011. doi: 10.1023/A:100060303031.

RAJAMOCHAN, F.; NELMS, L.; JOSLIN, D.L.; LU, BIN; REAGAN, W.J.; LAWTON, M. cDNA cloning, expression, purification, distribution, and characterization of biologically active canine alanine aminotransferase-1. **Protein Expression and Purification**, v.48, n.1, p.81-89, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16495081/>>. Acesso em: 5 mar. 2010. doi:10.1016/j.physletb.2003.10.07

RAMAIAH, S.K. A toxicologist guide to the diagnostic interpretation of hepatic biochemical parameters. **Food and Chemical Toxicology**, v.42, n.9, p.1551-1557, 2007. Disponível em: <[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6T6P-4NYJ0Y4-1&\\_user=10&\\_coverDate=09/30/2007&\\_rdoc=1&\\_fmt=high&\\_orig=search&\\_origin=search&\\_sort=d&\\_docanchor=&\\_view=c&\\_searchStrId=1600667250&\\_rerunOrigin=scholar.google&\\_acct=C000050221&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=10&md5=4352d9cca0f13f4d7ed3bb3197dd7201&searchtype=a](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T6P-4NYJ0Y4-1&_user=10&_coverDate=09/30/2007&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_origin=search&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_searchStrId=1600667250&_rerunOrigin=scholar.google&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=4352d9cca0f13f4d7ed3bb3197dd7201&searchtype=a)>. Acesso em: 10 jun. 2010. doi:10.1016/j.fct.2007.06.007.

REUSCH, C. E. Ultrasonographic examination of endocrine glands: the endocrinologists view. In: World small animal veterinary congress, 31., 2006, Praga. **Proceedings...**Praga: WSAVA, 2006. Acessado em 15 set. 2009. Disponível em: [www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture9/Reusch3.pdf?LA=1](http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture9/Reusch3.pdf?LA=1).

RICHTER, K. Drug-induced liver diseases. In: NORTH AMERICAN VETERINARY CONFERENCE, 2006, Ithaca, New York. **Proceedings....** Ithaca: NAVC, 2006. Acessado em: 5 mar. 2010. Online. Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2006/SAE/183.asp?LA=1>.

ROMANHOLI, D.J.P.C, SALGADO, L.R. Síndrome de Cushing exógena e retirada de glicocorticóides. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v.57, p.1280-1292, 2007.

SANTOS, W.G; MONTEIRO, J.N.M.; OLIVEIRA, D.C.; BORLINI, D.C.; LOPES, B.F.; LANIS, A.B.; VESCOVI, L.A.; MACHADO, F.M.; FILHO, S.M.; COSTA, F.S. Ultrasonografia quantitativa do fígado em gatos tratados com prednisolona, Alegre, ES, 2008. In: 35º CONBRAVET – CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA, 2008, Rio Grande do Sul. **Anais...IVRA**, 2008. p.160.

SCOOT-MONCRIEFF, J. C. Diagnosis of hypothyroidism. What's new? In: NORTH AMERICAN VETERINARY CONFERENCE, 2007, Nova Iorque. **Proceedings...** Nova Iorque: NAVC, 2007. Acessado em: 5 abr. 2009. Online. Disponível em: <http://www.iknowledgenow.com/search.cfm?keywordlist=+Canine%20Hypoadrenocorticism%20What%E2%80%99s%20New&searchtype=all&searchTitle=1&startmonth=1&startday=1&startyear=2006&endmonth=2&endday=1&endyear=2007&publicationid=59&searchmode=Search>.

SLAG, M.F.; MORLEY, J.E.; ELSON, M.K.; CROWSON, T.W.; NUTTAL, F.Q.; SHAFER, R.B. Hypothyroxinemia in critically patients as a predictor of high mortality. **The Journal of the American Medical Association**, v.245, n.1, p.43-45, 1981. Disponível em: <<http://jama.ama-assn.org/content/245/1/43.short>>. Acesso em: 4 jan. 2011. doi: 10.1001.

SOLTER, P.F.; HOFFMANN, W.E.; CHAMBERS, M.D.; SCHAEFFER, D.J.; KUHLENSCHMIDT. Hepatic total 3-alpha-hydroxy bile-acids concentrations and enzyme-activities in prednisone-treated dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.55, n.8, p.1086-1092, 1994.

TAEYMANS, O.; PEREMANS, K.; SAUNDERS, J. H. Thyroid imaging in the dog: current status and future directions. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.21, p. 673-684, 2007. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2007.tb03008.x/pdf>>. Acesso em: 5 mar. 2010. doi: 10.1111/j.1939-1676.2007.tb03008.x

TORNQUIST, S. Endocrine System. In: COWELL, R. L. **Veterinary Clinical Pathology Secrets**. Missouri: Elsevier, 2004. p.223-225.

TORRES, S.; MCKEEVER, P.J.; JOHNSTON, S.D. Effects of oral administration of prednisone on thyroid function in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.52, p.416-421, 1991.

TSUJIMOTO, T.; TAKANO,M.; NISHIOFUKU,M.; YOSHIJI,H.; MATSUMURA,Y.; KURIYAMA, S.; UEMURA, M.; OKAMOTO, S.; FUKUI, H. Rapid onset of glycogen storage hepatomegaly in a type-2 diabetic patient after a massive dose os long-acting insulin and large doses of glucose. **Internal Medicine**, v.45, p.469-473, 2006. Disponível em: <[http://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/45/7/469/\\_pdf](http://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/45/7/469/_pdf)>. Acesso em 5 jun. 2009. doi:10.2169/internalmedicine.45.1548.

UMPIERREZ, G.E. Euthyroid sick syndrome. **Southern Medical Journal**, v.95, n.5, p.506-513. Disponível em: .Acesso em: 4 jan. 2011.

VESCOVI, L.A.; JUNIOR, J.R.P.; LOPES, B.F.; COLOMBI-SILVA, V.; LANIS, A.B.; COSTA, F.S. Tomographic evaluation of hepatic density in dogs submitted to prednisone therapy. In: INTERNATIONAL VETERINARY RADIOLOGY ASSOCIATION,15, 2009, Búzios. **Proceedings...**Búzios: IVRA, 2009. Acessado em: 20 jan. 2011. On line. Disponível em: [http://www.acvr.org/ivra/meetings/previous\\_meetings/ivra\\_abstracts\\_2009.pdf](http://www.acvr.org/ivra/meetings/previous_meetings/ivra_abstracts_2009.pdf)

WEISS, D.J. Laboratory evaluation of liver disease in domestic animals. In: COWELL, R.L. **Veterinary Clinical Pathology Secrets**. Missouri: Elsevier, 2004. Cap.31, p.173-174.

WOLTZ, H.H.; THOMPSON, F.N.; KEMPPAINEN, R.J.; MUNNELL, J.F.; LORENZ, M.D. Effect of prednisone on thyroid gland morphology and plasma thyroxine and triiodothyronine concentrations in the dog. **American Journal of Veterinary Research**, v.44, n.11, p.2000-2003.

ZOELLER, T.R. Environmental chemicals targeting thyroid. **Hormones**, 2010, v.9, p.28-40. Disponível em: <[http://hormones.gr/preview.php?c\\_id=540](http://hormones.gr/preview.php?c_id=540)>. Acesso em: 5 jan. 2011.

ZOELLER, T.R. Thyroid-disrupting chemicals: interpreting upstream biomarkers as adverse outcomes. **Environment Health Perspectives**, v.117, n.7, p.1033-1041, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2717126/>>. Acesso em 4 jan. 2011. doi: 10.1033/ehp.0800247.